

Same

Lane Medical Library



BIDRAG
TIL
DET EKSPERIMENTELLE GRUNDLAG
FOR
STREPTOCOCLIDELSERNES
LOKALE KEMOTHERAPI
OG DE
HÆMOLYTISKE STREPTOCOCCERS
KEMOTERAPEUTISKE BIOLOGI
AF
O. RAMLAU-HANSEN

JACOB LUND — MEDICINSK BOGHANDEL
KØBENHAVN 1929

i **BIDRAG TIL DET EKSPERIMENTELLE GRUNDLAG
FOR STREPTOCOCLIDELSERNES LOKALE KEMO-
THERAPI OG DE HÆMOLYTISKE STREPTOCOCCERS
KEMOTHERAPEUTISKE BIOLOGI**

BIDRAG
TIL
DET EKSPERIMENTELLE GRUNDLAG
FOR
STREPTOCOCLIDELSERNES
LOKALE KEMOTHERAPI
OG DE
HÆMOLYTISKE STREPTOCOCCERS
KEMOTHERAPEUTISKE BIOLOGI
AF
O. RAMLAU-HANSEN

JACOB LUND — MEDICINSK BOGHANDEL
KØBENHAVN 1929

*Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige
Fakultet antaget til offentlig at forsvares for den
medicinske Doktorgrad.*

København, den 18' Marts 1929.

*C. LUNDSGAARD,
h.a.dec.*

INDHOLDSFORTEGNELSE

	Side
Forord	7
Indledning	9
Historisk oversigt	11
Egne undersøgelser:	
Efterprøvning af <i>Morgenroths</i> forsøg	33
Variation af <i>Morgenroths</i> undersøgelser:	
Undersøgelse over virkningen af små infiltrationsmængder	43
Undersøgelser over Rivanols antiseptiske evne efter kort indvirkningstid	46
Undersøgelser over gentagne, ikke enkeltvis virksomme doser ved stærke infektioner	50
Een gangs behandling af stærkt inficerede mus med stærke Rivanolopløsninger i små mængder.....	56
Undersøgelser over de pyogene streptococcers chemotherapeutiske biologi:	
Undersøgelser over virulensforskelligheder hos Rivanol-behandlede streptococcer, stammende fra dyreforsøg	66
Undersøgelser over virulensforskelligheder og resistensforandringer hos Rivanol-behandlede streptococcer, stammende fra reagensglasforsøg	74
Undersøgelser over virulensforskelligheder og resistensforandringer hos streptococcer, der in vivo og in vitro har været behandlet med Rivanol	81
(Undersøgelser over Rivanol-behandlede streptococcers morfologi)...	96
Undersøgelser over tilvænning mod Rivanol hos streptococcer	124
Undersøgelser over Rivanolblods indflydelse på streptococcerne. Fortsatte undersøgelser over modificerede streptococcers biologi	149
Undersøgelser over normale, pyogene streptococcers gæringsevne, samt undersøgelser over Rivanol-påvirkede streptococcers gæringsevne. Undersøgelser over hæmolysetypen	172
Résumé	191
Literaturfortegnelse	195

FORORD

Nærværende arbejde er udført, medens jeg arbejdede som frivillig assistent paa Statens Seruminstitut.

For de udmærkede arbejdsforhold og for al venlig interesse under arbejdets udførelse bringer jeg paa dette sted direktøren for Statens Seruminstitut, dr. med. Thorvald Madsen min hjerteligste tak.

Endvidere takker jeg dr. med. Ø r s k o v for hans aldrig svigtende opmuntring og hjælpsomhed, som har været mig til stor støtte.

Laboratorieassistent, exam. pharm. I n g e b o r g B j e r r e er jeg stor tak skyldig for hendes fortræffelige hjælp ved nærings-substrattilberedningen.

Jeg maa tillige paa dette sted mindes afdøde Geheimrath, professor, dr. med. M o r g e n r o t h, chef for »Chemotherapeutische Abteilung«, paa »Institut Robert Koch« i Berlin. Hans værdifulde raad og store erfaring var mig til megen hjælp under mit studieophold hos ham.

Endelig maa jeg takke I. assistent i »Chemotherapeutische Abteilung« paa ovennævnte institut, dr. med. Robert Schnitzer, navnlig for hans gennemgang af manuskriptet inden indleveringen.

København, Marts 1929.



Digitized by the Internet Archive
in 2025

INDLEDNING

Formålet med nærværende arbejde har været at undersøge virkningen af 2 — æthoxy — 6—9 diaminoacridinchloridet (Rivanol) på eksperimentelle infektioner med pyogene streptococcer hos mus. Som det vil fremgå af den historiske oversigt, er dette middel ifølge *Morgenroth* og hans medarbejders angivelser et panchemotherapeuticum overfor streptococlidelser, medens man fra fransk side har hævdet, at det ikke besad nogen egenskab, der gjorde det egnet til behandling af streptococlidelser in vivo.

Jeg mente derfor, det kunde have sin berettigelse at undersøge spørgsmålet nærmere, ikke alene ved at efterprøve de grundlæggende forsøg fra begge sider, men også ved at variere disse forsøgsanordninger. Disse variationer gik ud på at undersøge virkningen af Rivanol i små mængder og lave koncentrationer, samt virkningen efter meget kort tids forløb. På den måde mente jeg, man kunde få et indblik i vævsdesinfektionens direkte afhængighed af det chemotherapeutiske middel.

I sammenhæng med de rent therapeutiske forsøg er der under arbejdet hermed iagttaget fænomener hos mikroorganismer, der havde været under indflydelse af chemotherapeutiske agentia, som viste, at disse midler, selvom de ikke bevirkede drab af mikroorganismene eller desinfektion af makroorganismene, indenfor de væksthæmmende zoner frembragte dybtgribende forandringer i mikroorganismernes livsytringer; studiet over denne mikroorganismernes chemotherapeutiske biologi førte *Morgenroth* og hans medarbejdere til den anskuelse, at streptococcus hæmolyticus og streptococcus viridans kun var forskellige tilstandsformer af een og samme streptococart; overgang fra den første til den sidste kunde hidføres eksperimentelt. Forholdet har praktisk interesse, da det er nøje knyttet til spørgsmålet om

tilvænning (»fasthed«, »Arzneifestigkeit«) hos streptococcerne mod Rivanol. Tilvænning er der efter vor nuværende viden kun tale om, når en mikroorganisme under indflydelse af et chemotherapeutisk middel i passende koncentrationer erhverver den evne at kunne leve og formere sig i stadig stigende koncentrationer af midlet for tilsidst at kunne tåle meget stærke styrker af stoffet, men vel at mærke under stadig bibeholdelse af sine samtlige oprindelige egenskaber. Er en tilvænning mulig, ligger den chemotherapeutiske opgave i straks at give den stærkeste dosis tolerata og derved dræbe samtlige mikroorganismer, således at der ikke udvikles »faste« individer. Er forholdet imidlertid dette, at mikroorganismen i makroorganismen kan gå over i en anden, eventuelt mere resistent tilstandsform enten spontant eller under indvirkning af vort chemotherapeuticum, bliver spørgsmålet, der skal løses, mere kompliceret, idet man så må søge at fremstille nye midler, der er i stand til at overvinde resistensen hos den mest modstandsdygtige tilstandsform.

En væsentlig del af undersøgelserne i denne afhandling er rettet mod spørgsmålet om eenheden af streptococcus hæmolyticus og streptococcus viridans, idet jeg har undersøgt, om der optrådte andre forandringer hos streptococcerne end de af *Morgenroth* og hans medarbejdere angivne. I tilknytning hertil har jeg søgt eksperimentelt at fremkalde en overgang fra hæmolytiske streptococcer til pneumococcer, da, som det vil fremgå af den historiske oversigt, det var lykkedes *Morgenroth* og hans medarbejdere at påvise forvandling af pneumococcer til hæmolytiske streptococcer.

Når jeg i dette arbejde kun har arbejdet med Rivanol og ikke har undersøgt virkningen af chininderivaterne, er grunden den, at Rivanol er det streptococchemotherapeuticum, der i kliniken indtil nu har vist sig som det sikreste og pålideligste.

HISTORISK OVERSIGT

Den moderne chemoterapi er et af de smukkeste eksempler på samarbejdets betydning på bred front; et sådant samarbejde fordrer en kraftig, dygtig fører og hengivne, dygtige underførere. Føreren var i dette tilfælde *Paul Ehrlich* og de betydeligste underførere på det medicinsk-biologiske frontafsnit mænd som *Morgenroth*, *Browning* og *Levaditi*; på det kemiske frontafsnit stod hele den store tyske farveindustri med sine dygtigste kemikere; føreren planlagde, kemikerne fremstillede, biologerne prøvede, om og om igen med aldrig svækket energi og tålmodighed, indtil det hele »klappede« og resultatet tilfredsstillede; så videre ad den vej forsøgene havde vist, skridt for skridt under iagttagelse af enhver forsigtighedsregel, indtil resultatet var godt. Når så atter dette resultat var bekræftet, og enhver tvivl om tilfældighedens indgriben var udelukket, så fremad mod det store mål: menneskehedens befrielse fra sygdomme og sygdommes følger.

Skuffelser og nederlag indtraf på dele af fronten, men som helhed vaklede fronten ikke i den stilling, der eengang var erobret; blev der gjort holdt forude, betød det ikke, at alle mål var nået, men det skete kun for at udbygge og forbedre fronten, medens man bagude forberedte det næste fremstød.

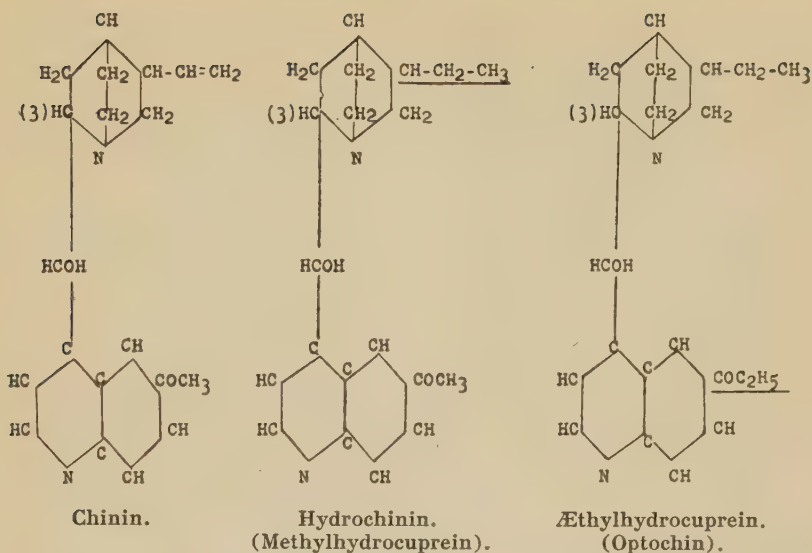
Angrebene galdt som bekendt først og fremmest de protozoiske infektioner, senere de bakterielle infektioner; de vanskeligheder, man havde at gøre med, var af meget forskellig art; der laa vanskeligheder, dels i at opnå konstant forløbende experimentelle infektionssygdomme hos forsøgsdyrene, dels mikroorganismernes optræden og variabilitet, dels i fremstillingen af de kemiske forbindelser og dels i disse kemiske forbindelsers stereokemiske forhold, hvilke sidste fik stor betydning for udredningen af en mængde gåder.

Ehrlichs princip for den chemotherapeutiske behandling var dette, at der skulde være et vist forhold mellem stoffets parasit-

otropi og organotropi, således at forstå, at dosis curativa måtte ligge langt fra dosis toxica; indenfor værtsorganismen måtte parasiterne kunde optage een for dem dræbende dosis uden at værtsorganismen kom til at lide derunder.

Ud fra dette princip blev de første eksperimenter foretaget, og efterhånden viste disse eksperimenter et forhold, som skulde få den største betydning, nemlig forholdet mellem stoffets konstitutionsformel på den ene side og parasitotropi + organotropi på den anden side.

Som et smukt eksempel herpå, der også fører lige over i de kemoterapeutiske eksperimenter ved bakterielle infektioner, i hvilket nærværende arbejde er et led, skal jeg anføre chininet, som havde en svag indflydelse på experimentelle trypanosom-infektioner (1); denne indflydelse forøges betydeligt, hvis man i vinylsidekæden ophæver dobbeltbindingen og i stedet for indfører 2 brintatomer (hydrochinin). Hydrochinin er som bekendt endvidere methylhydrocuprein; naar man nu erstatter dette stofs chinolinkærnes methylgruppe med en æthylgruppe, får man æthylhydrocuprein, som har en meget betydelig trypanocid virkning. Æthylhydrocupreinet er identisk med det i medicinen kendte Optochin, og det er vel værd at erindre, at det første gang blev fremstillet med det formål at beherske den experimentelle trypanosomiasis; ligeledes er det ganske morsomt at se, hvorledes *Morgenroth's* »hensigtsmæssige empiri« fik ham til at anvende det overfor bakterielle infektioner; trypanosomer er opløselige i galdesure salte, hvad som bekendt pneumococcer også er, og dette fælles træk hos to iøvrigt vidt forskellige mikroorganismer (protozo og bakterie) førte *Morgenroth* til at forsøge anvendelsen af æthylhydrocupreinet overfor experimentelle pneumococclidelser; det viste sig, at denne forbindelse var i høj grad baktericid overfor pneumococcer og endvidere, at denne baktericidi var specifik for pneumococcer; hermed var fastslået, at chemoterapi overfor bakterielle infektioner var mulig. *Morgenroth* begyndte nu på undersøgelser, der havde til formål at opklare, hvorledes forholdet var mellem denne stærkt udtalte baktericidi og specificitet og æthylhydrocupreinets konfiguration (1). Til forståelse heraf er det måske rigtigst at anføre konstitutionsformlerne:



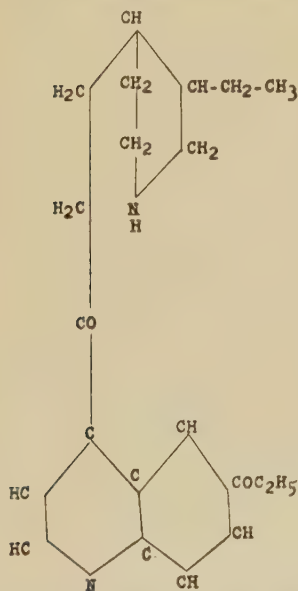
Hvis man i æthylhydrocupreinet erstattede æthylgruppen med en propylgruppe (C_3H_7) kom der et stærkt faldt i baktericidien overfor pneumococcer; gik man videre i den homologe række (butyl (C_4H_9) o. s. v.) var der overhovedet ikke mere nogen bactericid virkning på pneumocockerne. Dette viste altså, at æthylgruppen på den ovenfor illustrerede plads i molekylet var af afgørende betydning for forbindelsens stærke baktericidi overfor pneumococcer.

Endvidere, hvis man brød chinuclidinkærnen, således som det sker ved dannelse af æthylhydrocupreinet »toxiner«, der er angivet i nedenforstående formel, viste det sig, at denne forbindelse heller ikke påvirkede pneumococcer; men hvad der var betydningsfuldt, denne forbindelse påvirkede trypanosomerne uforandret; det var altså et udtryk for, at chinuclidinkærnenes intakthed også var afgørende for æthylhydrocupreinet's specificitet overfor pneumococcen. Endelig viste det sig, at den asymmetriske stilling af kulstofatom 3 også havde stor betydning; det lykkedes nemlig at fremstille den med æthylhydrocuprein stereoisomere forbindelse æthylapohydrochinidin, og dette stof havde overhovedet ingen virkning på pneumocockerne.

I de sidste år har det endvidere vist sig, at det trivalente kvælstofatom i chinuclidinkærnen kan erstattes med et pentavalent

kvælstofatom, men i denne sidste form er stoffet uvirksomt overfor pneumococcer (2 & 3).

En yderligere fordel ved Optochin var, at dets virkning, som påvist af *A. E. Wright*, ikke hindredes af serumtilsætning (12).



De her anførte undersøgelser angående chinaalkaloidernes indflydelse på pneumococcer blev ikke udført i sammenhæng; men det tog lange tider at komme så vidt, dels lå dette i de meget vanskelige problemer, dels kom verdenskrigen, der på så mange måder satte en foreløbig stopper for videnskabeligt arbejde, men på andre områder kom til at virke fremmende; jeg tænker her på kampen mod sårinfektionerne. På alle fronter forbavsedes man over — nu i anti- og aseptikens dage — at se udvikling af så stærke og voldsomme infektioner, som navnlig optrådte i tilslutning til gra-

natsplintlæsioner. På fransk side fremkom — under indtrykket heraf — *Carrel & Dakin* med forslag om at anvende klorkalkvand, tilberedt på ensådan måde, at det ikke irriterede de normale væv; på den engelske front forsøgte man anvendelse af *Brownings* Trypaflavin, der i 1912 var fremstillet i *Ehrlichs* laboratorium af *Browning*. I Tyskland modtog *Morgenroth* den militære sanitetsledelses opfordring til at forsøge fremstillingen af et egnet stof; sammen med sine medarbejdere *Tugendreich*, *Bieling*, *Schnitzer*, *Wreschner*, *Abraham* og *Rosenberg* optog han arbejdet herpå. — De farligste ærober infektionsfremkaldere var streptococcerne, der i krigslæsionerne fremkaldte alvorlige, lokale betændelser og gav anledning til foudroyante almeninfektioner.

Morgenroth var klar over, at det til de herhenhørende eksperimenter først og fremmest galdt om at have et konstant forsøgsobjekt; forholdet var jo sådant, at streptococcernes virulens blev prøvet ved intraperitoneal eller intravenøs inoculation. Ved denne methode faldt virulensen meget forskellig ud, således at man

meget ofte traf det forhold, at streptococcer, dyrket fra alvorlige sepsistilfælde hos mennesker kun var lidet dyrepathogene, og omvendt streptococcer fra uskyldige, humane lidelser var højvirulente for dyr, ligesom der også var stor forskel i virulensen af samme stamme hos de til virulensforsøgene anvendte dyrearter. *Morgenroth, Abraham & Schnitzer* (4) påviste nu, at inoculerede man streptococcer i subcutis muris i en vis mængde, fremkom der indenfor 24 timer konstant en phlegmone; denne phlegmone holdt sig i kortere eller længere tid som lokal lidelse og efterfulgtes som regel af en almen streptococlidelse, som med hensyn til tidspunktet for dens optræden og intensitet var afhængig af den lokale infektions intensitet; blandt de lidelser, der optrådte under forløbet af en sådan fra en experimentel phlegmone opstået streptococinfektion traf man arthroiter, pleuriter, pericarditis og endocarditis.

De her beskrevne forandringer ligner jo i allerhøjeste grad de forandringer, vi træffer hos mennesker med streptococphlegmone og sepsis. Som ovenfor anført galdt *Morgenroths* kritik af de på det tidspunkt gældende virulensprøver navnlig det inkonstante i optræden og forløbet af streptococinfektionen hos musen, og som ved alle biologiske forsøg måtte spørgsmålet lyde: hvor regelmæssigt kan man nu fremkalde denne lidelse? Det lykkedes *Schnitzer* at fremkalde phlegmone og følgende sepsis med ca. 250 streptococstammer; kun med een stamme lykkedes det ikke at fremkalde nogen phlegmone.

Den teknik, *Schnitzer* anvendte, beskrives senere. Endvidere viste *Schnitzer*, at der ikke bestod noget forhold mellem høj virulens ved subcutan inoculation og høj virulens ved intraperitoneal inoculation; selvom der selvfølgelig forekom tilfælde, hvor disse to inoculationsmetoder begge viste samme virulensforhold, så var der dog mange tilfælde, hvor dette ikke var tilfældet. *Schnitzers* undersøgelser havde muliggjort den regelmæssige, eksperimentelle streptococinfektion.

Som lige omtalt havde undersøgelser over æthylhydrocupreins variation vist, at erstattedes æthylgruppen i chinolinkærnen med højere led af den homologe række, aftog bactericidien overfor pneumococcer; da man nu systematisk prøvede de sidste forbindelser overfor streptococcer viste det sig, at disse forbindelser

havde (5) en udtalt bactericid virkning in vitro på disse mikroorganismer indtil et bestemt led i rækken; hvis man begynder med chinin ser gennemsnitsvirkningen af chininforbindelserne på streptocockerne således ud:

	gennemsnitlig dræbende koncentrationer.
Chinin	1:4000
Æthylhydrocuprein (Optochin).....	1:8000
Isoamylhydrocuprein (Eucupin) ...	1:20000—1:40000
Heptylhydrocuprein	1:20000—1:40000
Isooctylhydrocuprein (Vucin).....	1:80000
Decylhydrocuprein	1:20000
Dodecylhydrocuprein	1:10000

Man ser her en jævn stigning til isooctylhydrocupreinet, hvilken forbindelse repræsenterer den stærkeste bactericide virkning indenfor chinaalkaloiderne, derefter er der en jævn aftagen af bactericiditeten.

Som nævnt foretoges disse undersøgelser under krigens pres, og da, foruden streptococinfektioner også infektioner med den maligne oedems bacil (gasbrandbacillen) havde vist sig at være ganske overordentlig hyppige og ondartede i stillingskrigen, gik *Morgenroth & Bieling* over til at undersøge chinaalkaloidernes (6) indflydelse på luftkoldbrandinfektionen. Til disse forsøg brugtes druesukkeragar; forsøgene var ikke enstydige, idet man fandt, at nogle stammer krævede meget stærke koncentrationer, andre meget svage koncentrationer til at blive dræbt, noget der sikkert hang sammen med, at virus optræder under så mange varieteter. De forbindelser, der virkede bedst, var isoamylhydrocuprein (Eucupin), der dog kun virkede halvt så stærkt som isooctylhydrocuprein (Vucin), der virkede 15—20 gange så stærkt som Chinin og Optochin; endvidere viste det sig, at selv om isooctylhydrocuprein virkede inkonstant på luftkoldbrandvirus' vækst, så udøvede det en meget stærk og mere konstant, deletær indflydelse på samme virus gæringsenzym, hvilket netop var af stor betydning ved luftkoldbrand, der jo bl. a. er ondartet ved hurtige omdannelser af menneskevæv til nekrotisk væv, som under gæringsenzymernes indflydelse delvis bliver til luft.

Bieling (7) brugte hertil oedemvædske fra inficerede dyr;

denne indeholder både gifte og baciller; det viste sig ved disse undersøgelser, at den bacilfrie oedemvædske kunde fremkalde svære forgiftninger; endvidere at oedemgiften spiller en afgørende rolle, for at infektionen kan komme i stand, idet man ved eksperimentel luftkoldbrand på kaniner, hvor man injicerede en bestemt mængde baciller + en bestemt mængde oedemgift, kunde vise, at infektionens styrke varierede langt stærkere med variation af den injicerede mængde oedemgift (trods konstant mængde baciller); tillige viste det sig, at den vucinkoncentration, der skulde til for at hindre infektionen var lavere, jo mindre oedemgift der var tilsat infektionen med luftkoldbrandbaciller.

Det viste sig også, at havde man et fuldtudviklet luftkoldbrandsfocus på en kanin, kunde man ved at omsprøjte dette med Vucin hindre processen i at brede sig, idet alkaloidet diffunderer ud og blokerer vejene for giften, selvom virus på focus ikke var dræbt.

Morgenroth, Tugendreich, Bieling & Bunke arbejdede nu i de følgende år med disse »krigssuppurationer«, og deres behandling (8—9—10). Deres fortsatte undersøgelser viste, at serumholdigt medium ikke forringede hydrochininderivaternes virkning; endvidere viste de, at foruden luftkoldbrandbacillen påvirkedes også difteri-, tetanus- og miltbrandbaciller stærkt af hydrochininderivaterne. — Som let påvirkelige af disse chemotherapeutica havde man nu:

Pneumococcer (specielt Optochin),
 Streptococcer,
 Stafylococcer,
 Meningococcer,
 Mikrooccus melitenses,
 Difteribaciller,
 Luftkoldbrandbaciller,
 Tetanusbaciller,
 Miltbrandbaciller.

Som upåvirkelige fandtes:

Tyfusbaciller,
 Paratyfus A-baciller,
 Paratyfus B-baciller,

Colibaciller,
 Dysenteribaciller,
 Bacillus pyocyaneus,
 Bacillus pneumoniae Friedländer.

Hånd i hånd med disse undersøgelser gik eksperimenterne med fremstillingen af andre og eventuelt endnu mere virksomme derivater af hydrochininrækken. Man havde indtil da ment, at der ikke måtte røres ved molekylets chinuclidinkærne, på hvis intakte tilstedeværelse den antiparasitære virkning antoges at bero; som allerede nævnt pag. 13 var dette også tilfældet overfor pneumococer, der ikke påvirkedes af »Optochintoksinet«, virkningen på trypanosomerne var imidlertid uforandret. Brød man imidlertid chinuclidinkærnen hos de højere homologe, blev forholdet et andet. Tager vi f. Eks. isoamylhydrocupreinet (Eucupin), så virker dets toksin (formlen fremkommer, hvis man i formelen pag. 14 erstatter kinolinkærnens æthylgruppe med en amylgruppe), stærkere på strepto- og stafylococcer end stamalkaloidet (10); men den mest bemærkelsesværdige forskel var den, at eucupinotoksins virkning indtrådte langt hurtigere og nåede i reagensglas allerede efter et kort tidsrums forløb desinfektionsværdier af en højde, som aldrig var blevet nået med stamalkaloidet, og som også — absolut betragtet — må anses for at være overordentlig stor (foretog man f. ex. udsæd på blodagar fra kulturerne, straks efter tilsåningen, var der for eucupinets vedkommende vækst i koncentrationen 1:200, mens vækst først indtrådte ved koncentrationen 1:6400 for eucupinotoksins vedkommende). Tilsvarende forhold fandtes ved forsøg in vivo. Ganske interessant var det endvidere at se, at denne toksinernes overlegenhed overfor stamalkaloiderne kun fandtes hos disse 2 højere homologer (isoamylhydrocuprein og octylhydrocuprein). — *Morgenroth* mener, at denne forskel beror på chemoflexionsforhold; chemoflexion er en aktiv egenskab hos parasiterne, en egenskab, som ikke alene er til stede fra første færd, men også virker fra første øjeblik, og som sætter parasiten i stand til at sætte sig til modværge mod det chemotherapeutiske middel. Denne chemoflexion er først iagttaget af *Morgenroth & Rosenthal* (1—11) ved undersøgelser over trypanosomernes forhold overfor brækvinsten, og foruden de ovennævnte characteri-

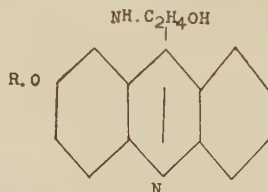
stica, udmærker chemoflexion sig ved at være af forholdsvis ringe varighed. — Praktisk ytrer chemoflexionen sig ved, at parasiten fremtræder med en forbigående »fasthed« overfor det chemotherapeutiske agens, en »fasthed« der indtræder efter 1—60 minutters indvirkning af stoffet, selv om dette er i stærk koncentration, men som hurtigt svinder igen. Herved adskiller chemoflexion sig fra tilvænning, som først indtræder efter lang tids indvirkning af lave, efterhånden stigende koncentrationer af stoffet; til gengæld er tilvænning blivende eller af meget lang varighed (1—2—4 år). Den chemotherapeutiske virkning på mikroorganismer må altså opfattes som resultanten af to componenter: på den ene side det chemotherapeutiske middels mikrobicidi, på den anden side mikrobens chemoflexion. Man må altså ikke forestille sig, at mikroorganismen ligger fuldstændigt passive hen, når de angribes af de chemotherapeutiske midler; tværtimod værges de sig aktivt, og slutresultatet må anses som resultanten af hinanden modvirkende kræfter. — Et godt chemotherapeutisk resultat kan ligeså godt være et udtryk for en ringe helbredelsesvirkning, mod hvilken der står en ringe eller slet ingen chemoflexion, som den kan være udtryk for en mægtig mikrobicid virkning, mod hvilken der står en meget stærk chemoflexion, som imidlertid er blevet overvundet. Hvis chemotherapeutiske midler svigter, kan det på samme måde være udtryk for en manglende mikrobicidi eller en overmægtig chemoflexion; det kan derfor være svært at tyde forsøg over ændringer i molekylet, idet gode therapeutiske resultater kan skyldes en virkelig forøgelse af stoffets mikrobicidi, men også en ringe chemoflexion hos mikroorganismen, og dårlige resultater kan skyldes en formindskelse af midlets mikrobicide evne eller en stærkt udtalt chemoflexion. Isoamylhydrocupreintoxinets og octylhydrocupreintoxinets overlegne bactericide virkning (i forhold til stamalkaloiderne) skulde efter *Morgenroths* mening bero på, at chemoflexionen hos de pågældende streptococci træder i baggrunden overfor »toxinernes« bactericide virkning.

Morgenroth blev imidlertid ikke stående ved chinaalkaloiderne; brugen i praksis af de nævnte chemotherapeutica havde vist, at de ogsaa overfor humane, lokale infektioner var i besiddelse af stærk bactericid evne; men kirurgerne klagede over, at de var

for stærkt vævsirriterende. *Morgenroth* begyndte derfor på undersøgelser af acridinrækken.

Allerede i 1897 havde *Mannaberg* (13) set en svag virkning på malariaparasiter af dimethylphospin, et stof af acridinrækken. Med et andet præparat, 3-6-diamino-acridin havde *Ehrlich* set virkning på trypanosominficerede mus (14); en langt større virkning havde imidlertid det tilsvarende methylammoniumchlorid, et stof, som senere blev kendt under navnet Trypaflavin (synonymt med Flavin og Akriflavin). *Shiga* (17) havde påvist, at dette stof havde en bactericid virkning på choleravibrier, og *Browning* (15, 16) og hans assistenter påviste stoffets stærkt bactericide egenskaber in vitro overfor streptococcer; de viste tillige, at stoffet ikke blev svækket ved tilstedeværelsen af serum, tværtimod forøgede dette den bactericide kraft. — *Neufeld* (18, 19) og medarbejdere optog undersøgelser over Trypaflavins virkning in vivo, det lykkedes dem herved at helbrede en del mus, der intraperitonealt var inficeret med pneumococcer, streptococcer og hønsecholerabaciller, når de samtidig behandlede intraperitonealt med Trypaflavin.

Morgenroth og medarbejdere vendte nu deres opmærksomhed mod denne gruppe, og udfra deres kendskab til betydningen af 6-alkoxylgruppen i chinaalkaloidernes chinolinkærne mente de rent empirisk at måtte foretage substitueringerne i den analoge gruppe 2 i acridinforbindelserne, idet de anså denne gruppe i større eller mindre grad ansvarlig for desinfektionsvirkningen. Bistået af nogle af den tyske farveindustriis førende fabrikker lod de nu fremstille talrige stoffer med varierende substitueringer (20). Til orientering tjente reagensglasforsøg, og det viste sig herved, at man fik en ret stærk virkning på streptococcer med 2-alkoxyderivaterne af 9-æthanolaminoacridinet. Den almindelige formel ser således ud:



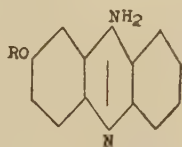
hvor radikalet *R* så blev varieret indenfor methanerne.

En række af disse forbindelser viste følgende middelværdier for den dræbende koncentration:

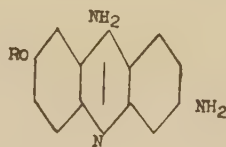
2-methoxy	— 9-æthanolaminoacridin	1:60000.
2-æthoxy	— 9-æthanolaminoacridin	1:80000.
2-allyloxy	— 9-æthanolaminoacridin	1:100000.
2-propyloxy	— 9-æthanolaminoacridin	1:40000.
2-isobutyloxy	— 9-æthanolaminoacridin	1:40000.
2-isoamyloxy	— 9-æthanolaminoacridin	1:16000.

Med undtagelse af det sidste stof var der i denne homologe substitutionsrække ingen afgørende forskel og isoamylforbindelsen antydede et fortsat fald i bactericiditet jo højere man kom op i den homologe række.

I dyreforsøg viste det sig imidlertid, at disse stoffer var betydeligt mindre bactericide, hvorfor *Morgenroth* opgav 9-æthanolamidacridinrækken og fortsatte undersøgelserne over den noget enklere 9-aminoacridinrække, der imidlertid heller ikke viste nogen særlig udtalt bactericiditet in vivo. Han var imidlertid med dette stof kommet ind på at substituere i det samlede acridinmolekyle (og ikke alene i sidekæden), og ved fortsatte langvarige og vanskelige forsøg nåede han tilsidst over til diaminacridinerne.

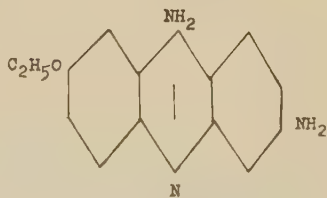


9-aminoacridin.



6—9-diaminoacridin.

Med 6—9-diaminoacridinets saltsure salt nåede han temmelig stærk virkning på streptococerne, ogsaa in vivo, men ved substitution i sidekæden kom han til 2-æthoxy — 6—9-diaminoacridin, hvis konstitutionsformel angives her, og hvis saltsure salt senere kom i handelen under navnet Rivanol (hvilken betegnelse for korthedens skyld vil blive brugt i det følgende). Denne forbindelse var i reagensglasforsøg i stand til at dræbe streptococcer i koncentration-



2-æthoxy — 6—9-diaminoacridin
(Rivanol.)

nen 1:100000, og i subcutis muris blev der opnået fuldkommen sterilisation i koncentrationen 1:40000.

Overfor stafylococcus aureus (31) var de tilsvarende dræbende koncentrationer 1:20000, henholdsvis 1:20000 — 1:40000. Vævsbeskadigelser iagttoges ikke.

Dosis tolerata var for 20 grams mus 0,3 ccm af en opløsning 1:200 ved subcutan injektion, 0,5 ccm af en opløsning 1:600 ved intraperitoneal injektion og 0,5 ccm af en opløsning 1:1500 ved intravenøs injektion.

(Forbindelsens anvendelse i kliniken og de erfaringer, der er gjort med stoffet, er herhjemme beskrevet af *Philipsen* og mig (22, 23).)

De foranbeskrevne forsøg in vivo var udført som profylaktiske forsøg. I »Heilversuch«, det vil sige forsøg, hvor en større række mus inficeredes samtidig med en bestemt mængde streptococcer, hvorefter dyrene med varierende intervaller blev behandlet lokalt med forskellige Rivanol-koncentrationer; en række herhen hørende forsøg ser således ud:

A.

»Heilversuch« med Rivanol.

Hver mus behandlet 3 gange i 3 på hinanden følgende dage, hver gang med 1 ccm af en Rivanol-opløsning 1:2000; første behandling 5 timer efter infektionen.

Stamme	Musene dræbt antal dage efter infektionen	Behandlede Dyr	
		Antal	deraf helbredt
Str. Re	4	6	5
Str. 377	4	6	5
Str. 377	4	6	5
Str. Re	4	6	6
Str. K	4	6	6

B.

»Heilversuch« med Rivanol.

Hver mus behandlet 3 gange i 3 på hinanden følgende dage, hver gang med 3 ccm af en Rivanol-opløsning 1:4000; første behandling 18 timer efter infektionen.

Stamme	Musene dræbt antal dage efter infektionen	Behandlede Dyr	
		Antal	deraf helbredt
Str. 4	9	5	3
Str. Re	6	5	3
Str. 14	8	6	5
Str. T	5	8	7
Str. Ki	5	6	6
Str. Re	7	8	8
Str. Re	7	7	7

C.

»Heilversuch« med Rivanol.

Hver mus behandlet 3 gange i 3 på hinanden følgende dage.
Første behandling 18 timer efter infektionen.

Stamme	Rivanol- koncentration	Musene dræbt antal dage efter infektionen	Behandlede dyr	
			Antal	deraf helbredt
Str. Kr	1 : 5000	5	5	3
Str. Kr	1 : 10000	5	4	3
Str. Re	1 : 5000	5	6	3
Str. Re	1 : 10000	5	4	2
Str. Kr	1 : 5000	5	6	6

D.

»Heilversuch« med Rivanol.

Hver mus behandlet 2 gange; første behandling 18 timer
efter infektionen, anden behandling efter en dags mellemrum.
Rivanolmængde 3 ccm.

Stamme	Rivanol- koncentration	Musene dræbt antal dage efter infektionen	Behandlede dyr	
			Antal	deraf helbredt
Str. 19	1 : 5000	6	6	6
Str. Re	1 : 5000	7	6	6
Str. 19	1 : 8000	6	6	4
Str. 19	1 : 8000	6	5	5
Str. 47	1 : 8000	7	6	6

I disse forsøg havde *Morgenroth* 2 sæt kontroldyr; det ene sæt dræbtes samtidig med, at første behandling blev indledet, for at man derved kunde konstatere infektionens intensitet; det andet sæt dræbtes samtidig med de behandlede dyr for at kon-

statere forskellen hos behandlede og ubehandlede dyr. Hos alle kontroldyr af første sæt viste det sig, at infektionen var slået an, og hos alle kontroldyrene af andet sæt viste der sig fuldt udviklede phlegmoner (21).

Det iøjnefaldende ved de *Morgenroth'ske* desinfektionsforsøg var dette, at det var lykkedes at opnå en helbredelse af en lokaliseret lidelse ved lokal applikation af stoffet, altså den lokale chemoterapi. Princippet i denne var ikke helt foreneligt med den *Ehrlich'ske* chemoterapi, hvor man som bekendt søgte at fremkalde en sterilisation af en universel lidelse ved en applikationsmethode, der muliggjorde et direkte drab af mikroorganismene rundt omkring i organismen, idet *Ehrlich* applicerede sine forbindelser i blodet i den hensigt dels at dræbe de i blodet værende mikroorganismer, dels fra blodet at dræbe de i vævene værende mikroorganismer. Som bekendt opstillede *Ehrlich* den maxime, at optimal virkning var uløseligt forenet med et maximum af parasitotropi og et minimum af organotropi; i den lokale chemoterapi kan denne fordring ikke opfyldes, idet man til helbredelse af vævsinfektioner tværtimod må fordrer en vis grad af organotropi. Når Rivanol eller Vucin injiceres i subcutanvævet sker der ikke alene det, at opløsnin-
gerne blot tilblandes vævsvædskerne, tillige må der finde en reaktion sted med cellerne, et forhold *Morgenroth* har karakteriseret med betegnelsen den antiseptiske vævsimprægnation (24). Til forståelse heraf skal jeg angive nogle af *Morgenroth's* herhenhørende forsøg. Han sammenlignede virkningen af Optochin og Vucin overfor en bestemt pneumococstamme, der i reagensglasforsøg havde vist sig meget følsom overfor Vucin, således at den dræbtes i reagensglasforsøg af næsten samme Optochin- og Vucinkoncentration. Han inficerede nu 2 kaniner i musklerne på bagbenene med denne stamme; hos kanin A injiceredes derefter Vucin-opløsning i infektionsfeltet på højre ben, hvorimod kanin B fik Optochin-opløsning i højre ben. Venstrebenene tjente til kontrol. Det viste sig nu, at hos den med Vucin behandlede kanin var der fuldstændig sterilitet på højre ben, rigelig vækst fra venstre ben; den med Optochin behandlede kanin havde samme vækst fra højre og venstre ben. Ved gentagelser faldt forsøgene ensartet ud. Man fandt altså, at in

vivo i muskler er Vucinet Optochin overlegent, trods det at Vucinet i reagensglas dræbte den pågældende pneumococ i koncentrationen 1:30000, hvorimod Optochin dræbte den i koncentrationen 1:500000. Men nu viste det sig, at foretog man de samme forsøg på døde kaniner, så var Optochin atter Vucinet langt overlegent. Forsøgene viste, at resorptionsforholdene må tages med i betragtning; hos de døde kaniner forekommer naturligvis ingen resorption, og forholdene er her stabile. — Hos det levende dyr er forholdet et andet, og her må der i løbet af kort Tid (nogle af de omtalte forsøg strakte sig jo kun over 2 timer) udvikle sig forandringer, som forskyder situationen til gunst for Vucinet. På et og samme sted må Optochinets koncentration i kort tid formindskes langt mere end Vucinet, med andre ord, såvel i bindevævet som i muskelvævet må Optochinet langt hurtigere end Vucinet forsvinde og gå over i blodbanen. Et andet forhold tyder også herpå: ved intravenøs injektion er d. m. l. for Chinin og Optochin ens hos mus, nemlig 0,06 gr pr. kg dyr; for Vucin er den 0,02—0,03 gr pr. kg dyr. Ved subcutan injektion af Chinin og Optochin fremkommer meget hurtigt intoksikationssymptomer hos musene, hvorimod Vucin i en mængde 80 gange d. m. l. ikke giver intoksikationssymptomer ved subcutan injektion, altså tyder det også på, at Vucinet reteres i lang tid in loco og kun afgives i små mængder. *Morgenroth* mener nu, at det er for overfladisk, hvis man kun betragter denne principielle forskel under synsvinklen: forskellig molekularstørrelse og forskellige kolloide egenskaber; tværtimod, siger *Morgenroth*, ligger forklaringen af de principielle difference i de 2 forbindelsers i høj grad forskellige lokale organotropi; processerne ved Vucininfiltrationen består ikke deri, at Vucin-opløsningen simpelthen tilblandes vævsvædsken; tværtimod træder Vucinet i reaktion med vævscellerne, og det bindes og aflejres mere eller mindre stærkt til og i dem; det på denne måde bundne Vucin bliver nu ikke liggende der i al evighed, men det forlader cellerne og virker nu ind på mikroorganismerne; denne mekanisme kalder *Morgenroth* transgressionsprocessen. Transgressionsprocessen er altså et princip, som ikke er foreneligt med *Ehrlich's* chemotherapeutiske teori: Corpora non agunt, nisi fixata, der udtydes, som ovenfor nævnt gentagne

gange: det optimale chemotherapeuticum er et stof, der er i besiddelse af stor affinitet til parasiter og ingen affinitet til vævsceller. Ved den locale chemoterapi lærer transgressionsprincippet os, at en stærk parasitotropi må forenes med en optimal organotropi, for at et stof kan være et optimalt, localt chemotherapeuticum; man ser således, at der er forskel på principperne for *Ehrlich's* chemoterapi ved almeninfektioner og for chemoterapi ved locale infectioner. — Transgressionsprocesserne er navnlig studeret hos chinaalkaloiderne, der blev bundet til røde blodlegemer og derefter udøvede deres virkning stærkere på malariaparasiter og pneumococcer; de noget udviklede processer foranledigede *Morgenroth* til at benægte Chininets virkning på malariaplasmodierne, som en protoplasma-giftvirkning; i stedet stillede *Morgenroth* repulsionshypotesen (25) i marken som arbejdsgrundlag for forståelsen af Chininets helbredende virkning paa malaria.

Repulsionshypotesen forklarer Chininets virkning på malariaplasmodierne således: chininet ophobes i erythrocyterne; når sporozoiterne og eventuelt merozoiterne vil trænge ind i erythrocyterne finder de disse ladede med chinin og frastødes, således at de stadig må tumle rundt i blodplasmaet; her finder de imidlertid ikke lejlighed til deling, og de ødelægges ret hurtigt af organismens almindelige modkræfter.

Man må altså forestille sig processen således, at en del af mikroorganismernes straks bukker under, når vævet bliver infiltreret med den chemotherapeutiske forbindelse; denne bindes derefter til vævscellerne, og afgives atter i tilstrækkeligt stærke koncentrationer til dræbning af de resterende kim. Som lige ovenfor nævnt er disse forhold navnlig studeret for chinaalkaloidernes vedkommende; for acridinrækkens vedkommende er navnlig Rivanol undersøgt med dette for øje (26), og det viste sig, at også Rivanol blev bundet stærkt til erythrocyter; injiceres nu Rivanol-blod i streptococcholdigt væv, viser det sig, at dette Rivanol-blod har nøjagtigt den samme kvantitative, antiseptiske evne, som svarer til dets Rivanol-indhold; altså også i vævene finder der en overgang af antisepticumet sted fra erythrocyterne til streptococcerne. I reagensglas var der også på denne måde en vis bactericid virkning, men langt vigtigere viste

sig her et fænomen, der allerede tidligere (27, 28, 29, 30) var iagttaget, men som med Rivanol-blod lod sig fremkalde med overordentlig regelmæssighed; det fænomen, der er tale om, er de hæmolytiske streptococcers overgang i ikke-hæmolytiske, grønne streptococcer. Dette fænomen kan indtræde spontant (31, 32, 33), det kan fremkaldes under indvirkning af chemotherapeutiske midler af chinin- og acridinrækken in vivo, men sikrest fremtræder det på den ovenfor nævnte måde. Når man nu undersøgte disse grønne streptococcer nærmere, viste det sig, at de tillige havde mistet deres virulens overfor mus og deres følsomhed mod chinin- og acridinderivater; fortsatte undersøgelser viste tillige, at selvom man i almindelighed kunde sige, at ophævelser af hæmolyse (overgang i grøn form), virulensstab og forøget resistens mod chemotherapeutica fulgtes ad, så kunde man af og til påvise virulenssvækkelse uden hæmolysetab (29), men også uden forøget resistens mod Rivanol (idet disse fortsatte undersøgelser kun er udført med Rivanol). Disse undersøgelser viste altså, at Rivanol var i stand til at fremkalde en forandring af en enkelt side af pågældende stammes karakter; endvidere blev det påvist, at denne forandring kunde bevares ved fortsat dyrkning i Rivanolfrit næringssubstrat. Disse forhold blev senere bekræftet ved kliniske undersøgelser, idet *Freund* og *Berger* (34) dyrkede fra blodet hos patienter med endocarditis lenta, endocarditis, polyarthrititis rheumat., sepsis og flere andre lidelser. For det meste fandtes her grønne streptococcer, men ved nærmere undersøgelse og videre dyrkning blev der i adskillige tilfælde konstateret overgang fra grøn til hæmolytisk, et forhold som også kendtes fra de lige omtalte, eksperimentelle undersøgelser, hvor tilbageslag fra avirulent, anæmolytisk form til den oprindelige streptococform gang på gang er påvist. Hos de fra det kliniske materiale dyrkede, grønne streptococcer, blev der også samtidig med overgangen fra grøn, ikke-hæmolytisk form til hæmolytisk form konstateret en virulensforøgelse. Ser man nu på de forskellige her omtalte chemotherapeuticas indvirkning på streptococcerne, er det påvist, at disses virkning kan forløbe i 4 faser.

- 1) en absolut kimdræbende fase,
- 2) en fase, hvor kimene ikke dræbes, men hæmmes i deres vækst,

- 3) en fase, hvor Væksten ikke hindres, men hvor kimenes virulens nedsættes, eventuelt ophæves,
- 4) en fase, hvor forandringer hos kimene ikke kan påvises.

Fase 2) og 3) kan dog falde sammen.

Som indicator for virulensfaldet er som oftest påvist en forandring i streptococcens udseende, men denne sidste forandring er ikke en betingelse for virulensfaldet. — Desuden har navnlig *Schnitzer* og *Munter* (31, 32, 33) påvist, at den samme virulensophævelse med hæmolysetab optræder spontant in vivo, når man inficerer hvide mus intraperitonealt med hæmolytiske streptococcer; denne forandring indtræder i løbet af 3 timer efter infektionen. Disse forandrede streptococcer kan enten straks ved første udsæd slå tilbage og blive hæmolytiske, eller de kan bevare deres forandrede udseende på næringssubstraterne og gå tilbage til hæmolytisk streptococ ved dyrepassage, og endelig kan de bevare deres forandrede form ubegrænset.

Denne ovenfor omtalte tilbøjelighed til variation hos streptococcerne mindede *Morgenroth* og hans medarbejdere (navnlig *Schnitzer* og *Berger*), (35) om de atypiske former, som lejlighedsvis var beskrevet af forskellige forskere rundt om i verden. Allerede 1892 havde *Kruse* og *Pansini* (36) fremsat den anskuelse, at pneumococcer og streptococcer var identiske. *Roch* (37) og *Koch* (38) havde beskrevet pneumococformer, som manglede en eller flere af pneumococernes sædvanlige egenskaber, som de imidlertid erhvervede sig ved dyrepassage.

Buerger og *Rythenberger* (39) havde iagttaget, at de ved dyrkning fra blodet hos patienter med puerperalsepsis, endocarditis med lobær pneumoni og poliomyelitis kunde få ægte pneumococcer, men tillige — ved senere dyrkninger — coccer, der manglede een eller flere caractéristica, således at de ved første udsåning forholdt sig som streptococcer; en del af disse atypiske coccer kunde imidlertid ved dyrepassage erhverve samtlige en pneumococs egenskaber. *Neufeld* (40) har meddelt, at selv virulente pneumococstammer kan mangle galdeopløselighed, ligesom han een gang har set spontan overgang fra ægte pneumococ til hæmolytisk streptococ.

Killian (41) har efter peroral infektion med pneumococcer hos det af infektionen døde dyr set galdeopløselige stammer,

der ikke agglutinerede det specifikke serum, men som efter 6 dyrepassager genvandt sine specifikke egenskaber; endelig må erindres *E. Rosenow's* forsøg (42 a & b), hvor han dyrkede hæmolytiske streptococcer i symbiose med *Bacillus subtilis* i forskellige saltkoncentrationer og forskellige iltspændinger; ved denne fremgangsmåde lykkedes det ham at føre de hæmolytiske streptococcer over i *Streptococcus viridans* og derfra til pneumococcer, ligesom det lykkedes ham at føre de således fremstillede pneumococcer tilbage til hæmolytiske streptococcer.

Morgenroth (35) og de nævnte medarbejdere foretog nu en række forsøg, hvor de bandt Optochin. hydrochloric. til gær-celler eller dyrisk kul og behandlede hermed i reagensglas pneumococcer; der fremkom herved mikroorganismer, der blev betegnet som modifikation B; denne modifikation voksede i serum-bouillon klart med fnugget bundfald (pneumococcer voksede diffust uklar); på blodagar dannede de små, fine, kalotagtige, ophøjede, grønne kolonier (pneumococcen voksede med store, flade, fugtige, grønne kolonier med central fordybning). Modifikation B sås under mikroskopet at bestå af coccer i lange, snoede og bugtede kæder; den var ikke galdeopløselig; 0,3 ccm fuldkultur intraperitonealt dræbte ikke musen, hvorimod udgangspneumococcen dræbte musen i løbet af 2 dage ved infektion med 0,3 ccm af en kulturfortynding 1:10000. Modifikation B havde altså mistet vigtige *characteristica* for pneumococcer; til gengæld kunde den ikke skelnes fra grønne streptococcer. Der har hidtil kun været tale om modifikation B; imidlertid er der ogsaa konstateret en modifikation A; denne fremkommer ved kun at behandle pneumococcerne med gær eller dyrisk kul i 20 % suspension i aqua destillata; modifikation A har alle en pneumococcs egenskaber undtagen een, idet den har en forøget resistens overfor Optochin, men tillige har den egenskab, at den under indvirkning af Optochin går over i den ovenfor omtalte modifikation B; lod man nu denne sidste modifikation gennemgå en dyrepassage, fremkom en modification C, der i enhver henseende var identisk med en hæmolytisk streptococ; foruden de kulturelle forhold havde den evne til i ret svage fortyndinger at fremkalde subcutan phlegmone i musebugen, ligesom den var i besiddelse af stor følsomhed overfor Rivanol. Modifika-

tion C er også fremkommet ved påvirkning af modifikation A og B med Rivanol i reagensglas og spontant ved fortsat dyrkning af modifikation B. — Endelig er der også konstateret tilbageslag af modifikation C til ægte pneumococ.

Hos 15 forskellige pneumococstammer er der ved 29 forsøg 22 gange konstateret overgang i modifikation A og derfra til B; af disse 22 modificerede stammer blev overgang i modifikation C påvist 7 gange.

Endelig blev det af *Berger og Jacob* (43) påvist, at man ved at lade pneumococcer gennemgå en kortvarig dyrepassage kunde fremkalde de samme modifikationer som ovenfor beskrevet.

Fra forskellig side er der rejst indvendinger mod de resultater, *Morgenroth* og hans medarbejdere har opnået. Således har *Laskownicki* (44) i *Levaditi's* laboratorium på Pasteurinstituttet gjort *Morgenroth's* forsøg efter; til sammenligning inficerede han 30 mus med 0,2 ccm kultur subcutant og behandlede dem med physiologisk saltvand; af disse mus døde 18 i løbet af 24 timer (60 %), 2 døde i løbet af 10—21 dage (6,6 %); 4 havde phlegmone og levede (13,5 %) og 6 forblev sunde (20 %). 25 mus behandlede med 0,5 ccm af vekslende Rivanolkoncentrationer (1:500 — 1:1000 — 1:5000), lige efter infektionen; af disse døde 13 i løbet af 24—48 timer (52 %), 2 frembød flegmone og levede, 10 forblev sunde (40 %); på grundlag af dette anser han ikke Rivanol for noget særlig effektivt middel mod pyogene streptococlidelser, ligesom han anser *Morgenroth's* kriterium: tilstedeværelse eller ikke tilstedeværelse af phlegmone — sterilitet eller ikke sterilitet af subcutanvævet hos musene, når disse i diagnostisk øjemed dræbes efter 24 timers forløb — for usikker og lidet overbevisende; han er derimod enig med *Morgenroth & Schnitzer* i, at de pag. 15 beskrevne, kroniske streptococseptikæmiske lidelser udvikler sig, og at disse lidelser har en overordentlig lighed med menneskets kroniske streptococseptikæmi. — Endelig har han undersøgt virkningen af Rivanol som gurgelmiddel ved angina, men ikke fundet nogen virkning.

Doskocil (45) har fra samme laboratorium offentliggjort nogle undersøgelser, hvor han konstaterer, at virkningen in vitro er ubestridelig. In vivo finder han ved intraperitoneal infektion

og behandling, at dyrene reddes, når Rivanol injiceres senest 3 timer efter infektionen; den mindst virksomme dose var 0,5 ccm af en Rivanolopløsning 1:100000; kommer man senere end 3 timer med sin behandling, hjælper ikke doser paa 0,5 mg (om applikationsmængden er intet angivet). Ved subcutane phlegmoner finder han, at injektion af 3 ccm af en Rivanolopløsning på 1:3000, injiceret 18 timer efter phlegmonen og gentaget efter 48 timers forløb, er i stand til at formindske streptococernes antal ved udsæd, og at phlegmonen helbredes hurtigere end hos kontroldyrene; en forudsætning for dette er dog, at de anvendte streptococcer kun er lidet virulente (han angiver dog intet bestemt om virulensstyrken); hvis streptococerne er mere virulente, kan Rivanol ikke forhindre dyrenes død.

Laqueur, Sluyters & Wolff (46) har også efterprøvet *Morgenroths* resultater; efter at have undersøgt 10 streptococstammer finder de, at den dræbende koncentration i reagensglas for de fleste ligger mellem 1:20000 og 1:100000; en enkelt stamme dræbtes dog først i koncentration 1:2000, og en enkelt stamme var fuldstændig refraktær. Endvidere har de undersøgt virkningen i blod og finder, at Rivanol her virker dårligere; de undersøger derfor virkningen nærmere, idet de anser den antagelse for nærliggende, at svækkelsen i virkningen beror på en absorption af Rivanol i erythrocyterne, og som følge heraf skulde Rivanolets virkeevne hindres; i dette øjemed bruger han Rivanols fluorescens i serum og sammenligner serum, hvor der efter fjernelse af de røde blodlegemer er tilsat Rivanol, med serum, hvor den tilsvarende mængde Rivanol er tilsat førend erythrocyternes fjernelse. De kommer herved til det resultat, at erythrocyterne optager mere Rivanol end serum og beregner tilnærmelsesvis, at erythrocyterne indeholder $3\frac{1}{2}$ gang så meget Rivanol som serum (altså en god overensstemmelse med *Morgenroths* beregning; se herom senere). Ved sammenlignende forsøg med normalserum tilsat Rivanol og det for blodlegemer befriede Rivanolserum finder de, at det første har 4 gange så stærk bactericid virkning som det sidste. (De har derimod ikke offentliggjort undersøgelser over de med Rivanol ladede erythrocyters bactericide virkning).

Ved dyreforsøg undersøgte de virkningen af Rivanol ved eksperimentelle knæledssuppurationer hos kaniner, men fandt ikke nogen helbredende virkning af Rivanol; derimod fandt de ved intraperitoneal infektion hos mus en forlænget levetid hos de med Rivanol behandlede dyr.

EGNE UNDERSØGELSER

Efterprøvning af Morgenroths forsøg.

For mig galdt det om i første linie at efterprøve de af *Morgenroth* og hans elever meddelte resultater med den af ham selv angivne teknik for at vise, at det ikke drejede sig om den slags eksperimenter, der kun lader sig udføre i et enkelt laboratorium. De i den historiske oversigt omtalte forskellige, fra fransk og hollandsk side meddelte forsøg kunde nemlig tyde paa, at resultaterne med en tilsyneladende ens teknik varierede stærkt.

Jeg skal derfor først nøjere beskrive *Morgenroths* teknik: Til forsøgene anvendes bedst streptococcer, der stammer fra pyogene lidelser hos mennesker; det herfra erhvervede materiale udstryges på en blodagarplade, henstilles i 24 timer i thermostat ved 37° C., hvorefter der udsaaes fra en enkelt, hæmolytisk streptococclignende koloni i 10 % hesteserumbouillon, som atter henstilles i 24 timer i thermostat ved 37° C. Derefter undersøges kulturen, og man overbeviser sig ved direkte mikroskopi og Grampræparat, at det virkelig drejer sig om streptococcer; der udsaaes atter paa blodagar paa samme måde som ovenfor, og når man har konstateret, at man har en renkultur, udsås nu fra denne i 10 % hesteserumbouillon. — Med en sådan 24 timers hesteserumbouillonkultur gøres nu 2 forforsøg; for det første forfærdiger man en kulturfortynding i 10 % hesteserumbouillon, og af denne tilsættes 1 dråbe til en række reagensglas, indeholdende 2 ccm af samme næringssubstrat med faldende koncentrationer af Rivanol, plus et kontrolglas. — Reagensglassene hensættes 24 timer i thermostat ved 37° C., hvorefter man aflæser forsøget og udsår fra de glas, som viser vækst og fra de glas, der indeholder de nærmest stærkere koncentrationer, paa blodagarplader, som hensættes 24 timer i thermostat ved 37° C., derefter

aflæses resultatet, og man har nu et tilnærmelsesvis udtryk for den dræbende og væksthemmende evne hos Rivanolet overfor vedkommende stamme i 10 % hestaserumbouillon. — Det andet forsøg er et virulensindstillingsforsøg, i hvilket øjemed man tilbereder i 10 % hestaserumbouillon faldende fortyndinger af den 24 timers kultur, f. eks. $1/10$ — $1/100$ — $1/1000$ — $1/10000$ — $1/100000$ — $1/1000000$ (i almindelighed de 4 første koncentrationer, men er der f. eks. phlegmonedannelse i koncentrationen $1/100000$, gaar man den følgende Dag længere ned for at finde den nederste grænse for vedkommende stammes evne til at danne phlegmone).

4 hvide mus mærkes på sædvanlig måde, og man injicerer nu med en rekordsprøjte 0,2 ccm kulturfortynding i det subcutane væv på abdomen, idet man fører kanylen ind i det subcutane væv på brystet i midtlinien, og derefter fører den ned i det subcutane væv paa abdomen omtrent helt bagtil til vesica, hvorefter man injicerer vædsken, — kanylen trækkes nu hurtigt tilbage, og ved hjælp af en vatpensel med kolloidum elasticum tillukker man indstiksåbningen. — Dyrene henstilles i 24 timer, hvorefter de dræbes. — I rygleje spændes de straks ud paa et brædt med store nipsenaale. Man åbner først thorax med steril saks og pincet, hvorefter cor udtages med steril pincet; det åbnes nu med steril saks, og blodet udgnides på en blodagarplade. Hårene på abdomen tørres med en sprittampon, og med steril saks og pincet opklippes huden paa abdomen. Med 2 andre sterile pincetter trækkes huden ud til hver sin side, og man ser da straks, om der er phlegmone; med en vinkelbøjet glasstav (steril) stryges nu fast henover det subcutane væv, hvorefter den stryges nogle gange henover en blodagarplade. De tilsåede blodagarplader henstilles i 24 timer i thermostat ved 37° C., hvorefter resultatet aflæses.

Man ser herved, hvor stor evne vedkommende streptococ-stamme har til at fremkalde phlegmone i det subcutane væv hos musen, og om den i løbet af 24 timer har været i stand til at fremkalde almen bacteriæmi.

I et therapeutisk forsøg anvender man nu en passende mideldosis kultur efter ens erfaring i forforsøget, idet man med stærke koncentrationer af en (i denne henseende) højvirulent

stamme kan risikere, at dyret dør spontant indenfor 24 timer, mens man jo på den anden side må være sikker på at få en udbredt, stor phlegmone. Har man f. eks. fundet laveste phlegmonegrænse ved koncentrationen 1/10000 vil koncentrationen 1/100 være passende. — I et therapeutisk forsøg går man da frem på den måde, at man tilbereder faldende koncentrationer af Rivanol i 0,5 % NaCl-opløsning; musene mærkes og inficeres subcutant med 0,2 ccm af kulturfortyndingen. Derefter (enten umiddelbart eller efter en vis tid, alt efter forsøgets formål) injiceres, så vidt muligt gennem samme indstikskanal Rivanol-opløsningen, idet man sørger for, at den fra infektionsinjektionen stammende fremhævelse bliver godt omgivet med det anti-septiske stof. Kanylen rækkes hurtigt ud og indstiksåbningen lukkes med kollodium elasticum. Dyrene henstilles i 24 timer, hvorefter de dræbes og behandles som ovenfor angivet ved omtalen af forforsøget, dog skal jeg bemærke, at hvor jeg ikke i forforsøget har konstateret vækst fra hjertebloodet, har jeg ikke i det therapeutiske forsøg foretaget udsæd fra hjertet.

Til forståelse af de nedennævnte anvendte tegn, som anvendes i alle mine Forsøg, skal jeg oplyse, at tegnet + udfor phlegmonerubrikken betyder, at der findes en middelstor phlegmone, indtagende mellem $\frac{1}{4}$ og $\frac{1}{2}$ af abdomens subcutane væv; har phlegmonen været større eller mindre, er det angivet.

Angivelsen af vækstvariationen på pladerne er angivet således:

- 0 = ingen vækst.
- (+) = indtil 50 adskilte kolonier.
- + = indtil 200 adskilte kolonier.
- ++ = talrige, men endnu adskilte kolonier.
- +++ = talrige, konfluerende kolonier.
- = ikke udsæet.

Hvor ikke andet er bemærket stammer de i forsøgene anvendte streptococcer fra pyogene lidelser hos mennesket.

Jeg vil nu gaa over til at skildre de enkelte forsøg:

Forsøg 1.

Str. 36. Virulensindstilling i subcutis abdominis muris.

24 timers hesteserumbouillonkultur. — 4 mus.

Dræbt i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	På blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++	+++
2	» » 1/100 »	+	+++	+++
3	» » 1/1000 »	+	+++	+++
4	» » 1/10000 »	+	+++	+++

Forsøg 2.

Indstilling af Str. 36 mod Rivanol i reagensglas.

Str. 36. 24 timers hesteserumbouillonkultur. — Fortynding 1/100.

Tislat mængde: 1 dråbe. Medium: hesteserumbouillon.

Volumen 2 ccm.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glasset efter 24 timers henstand i thermostat	Udsæd på blodagar, aflæst efter 24 timer
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	0
6	1 : 320000	»	1 hæmolytisk koloni
7	1 : 640000	»	+
8	1 : 1280000	Klar med bundfald	+++
9	1 : 2560000	» » »	—
10	Kontrol.	» » »	+++

Forsøg 3.

Str. 36. Indstilling af Str. 36 mod Rivanol i profylaktisk, subcutant desinfektionsforsøg.

Str. 36 i 24 timers hesteserumbouillonkultur. — Fortynding 1/100; mængde 0,2 ccm. Musene dræbt efter 24 timers forløb.

Nr.	Rivanol-koncentration 1 ccm	Phlegmone	På blodagar fra	
			subcutis	cor
1	1 : 10000	0	+++	+++
2	1 : 20000	0	+++	13 kolonier
3	1 : 40000	0 (fundet død)	+++	+++
4	1 : 80000	0	+++	+++
5	1 : 160000	0	+++	+++
6	Kontrol.	0 (fundet død)	+++	+++
7		+	+++	+++
8		+	+++	+++

Af disse 3 forsøg ser vi altså, at Str. 36 fremkalder phlegmone i subcutis muris, at Rivanol i reagensglas sikkert dræber streptococcen i koncentrationen 1/160000, og at Rivanol, indsprøjtet samtidig med at infektionen fandt Sted, er i stand til at hindre, at streptococcen fremkalder phlegmone i koncentrationen 1/160000; men Rivanol er i dette forsøg ikke i stand til at hindre streptococcernes vækst eller deres overgang i blodet, måske beror det på en for stærk infektion.

Det turde måske være på sin Plads her at gøre opmærksom på, at jeg til stadighed har kontrolleret de i forsøgene anvendte streptococcers virulens.

Det ovenanførte virulensindstillingsforsøg med Str. 36 blev foretaget 15/9 1924. Den 10/10 1924 viste forsøget dette resultat: Str. 36 i 24 timers hesteserumbouillonkultur.

Musene dræbte efter 24 timer.

Forsøg 4. (10/10—1924).

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	På blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++	+++
2	» » 1/100 »	+	+++	+
3	» » 1/1000 »	+	+++	15 kol.
4	» » 1/10000 »	+	+++	15 »
5	» » 1/100000 »	0	+	2 »

Men den 28/10 24 viste den følgende forhold:

Forsøg 5. (28/10—1924).

Str. 36. 24 timers hesteserumbouillonkultur. — Musene dræbt efter 24 timers forløb.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	På blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++	0
2	» » 1/100 »	+	+++	0
3	» » 1/1000 »	0	0	0
4	» » 1/10000 »	0	0	0

For at tage et andet eksempel: Str. 45, der i hesteserumbouillon voksede plumret med bundfald og på blodagar dannede store, slimede, delvis konfluerende, hæmolytiske kolonier, viste følgende virulensforhold:

Forsøg 6. (16/10—1924).

Str. 45 i 24 timers hesteserumbouillonkultur. 5 mus dræbt i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	På blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++	0
2	» » 1/100 »	+	+++	0
3	» » 1/1000 »	+	+++	0
4	» » 1/10000 »	+	+++	0
5	» » 1/100000 »	0	20 kol.	0

Forsøg 7. (8/11—1924).

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	På blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++	—
2	» » 1/100 »	+	+++	—
3	» » 1/1000 »	+	+++	—
4	» » 1/10000 »	+	+++	—

Forsøg 8. (6/1—1925).

1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++	—
2	» » 1/100 »	+	+++	—
3	» » 1/1000 »	+	+++	—
4	» » 1/10000 »	+	+++	—
5	» » 1/100000 »	+	+++	—

Forsøg 9. (6/2—1925).

1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++	
2	» » 1/100 »	+	+++	
3	» » 1/1000 »	+	+++	
4	» » 1/10000 »	+	+++	
5	» » 1/100000 »	+	+++	

Forsøg 10. (9/12—1925).

1	0,2 ccm 1/100 fortynding	+	+++	
2	» » 1/1000 »	+	+++	
3	» » 1/10000 »	+	+++	

Man ser altså, at virulensen, udtrykt ved evnen til at danne subcutane phlegmoner hos musen, holder sig nogenlunde konstant, når man skiftevis dyrker streptocockerne i hesteserumbouillon og paa blodagar.

Men vi vender tilbage til de therapeutiske forsøg, som jeg mener at være berettiget til at gengive i stor udstrækning, idet der jo navnlig fra fransk og hollandsk side er blevet rejst indvendinger mod rigtigheden af *Morgenroth's* resultater.

Forsøg 11.

Indstilling af Str. 40 med Rivanol i profyl., subcut. dyreforsøg. Str. 40 voksede klart med bundfald i hesteserumbouillon og dannede på blodagar fine, vel adskilte, hæmolytiske kolonier.

24 timers hesteserumbouillonkultur, — fortynding 1/10 — infektionsmængde: 0,2 ccm.

Dyrene dræbt i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Nr.	Rivanolkoncentration	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	0	11 kolonier
2	1 : 20000	0	0
3	1 : 40000	0	0
4	1 : 80000	0	+
5	1 : 160000	+	+++
6	Kontrol dyr	+	+++
7		+	+++
8		+	+++

Forsøg 12.

Indstilling af Str. 40 mod Rivanol i reagensglas.

Str. 40 i 24 timers hesteserumbouillonkultur. — Fortynding 1/10. Mængde: 1 dråbe. Medium hesteserumbouillon. — Volumen 2 ccm.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene efter 24 timer	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	klar	0
2	1 : 20000	»	0
3	1 : 40000	»	0
4	1 : 80000	klar m. bundfald	+++
5	1 : 160000	— » —	—
6	1 : 320000	— » —	—
7	1 : 640000	— » —	—
8	1 : 1280000	— » —	—
9	1 : 2560000	— » —	—
10	Kontrol	— » —	+++

Forsøg 13.

Indstilling af Str. 47 mod Rivanol i profylaktisk subcutant dyreforsøg; Str. 47 vokser uklart med bundfald i hesteserumbouillon; på blodagar vokser den med fine, hæmolytiske kolonier.

Str. 47 i 24 timers hesteserumbouillonkultur, fortynding: 1/250, inficerende mængde: 0,2 ccm. Musene dræbt efter 24 timers forløb i diagnostisk øjemed.

Nr.	Rivanolkoncentration	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	0	0
2	1 : 20000	0	0
3	1 : 40000	0	0
4	1 : 80000	0	0
5	1 : 160000	0	6 kolonier
6	Kontrol dyr	+	+++
7		0	++(+)
8		+	+++

Forsøg 14.

Indstilling af Str. 47 mod Rivanol i reagensglas.

Str. 47 i 24 timers hesteserumbouillonkultur, fortynding 1/100. Mængde: 1 dråbe. Medium: hesteserumbouillonkultur. Volumen: 2 ccm.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene efter 24 timer	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	0
6	1 : 320000	»	0
7	1 : 640000	»	0
8	1 : 1280000	Plumret m. bundfald	Forurennet
9	1 : 2560000	Klar m. »	—
10	1 : 5120000	Plumret m. »	+++
11	Kontrol	» m. »	+++

Forsøg 15.

Indstilling af Str. 45 mod Rivanol i profylaktisk, subcutant dyreforsøg. Streptococ 45 voksede som angivet pag. 37.

Str. 45 i 24 timers hesteserumbouillonkultur — 1/100 fortynd-

ding, inficerende mængde 0,2 ccm. Musene dræbtes efter 24 timers forløb i diagnostisk øjemed.

Nr.	Rivanolkoncentration	Phlegmone	På blodagar
	1 ccm		
1	1 : 10000	0	0
2	1 : 20000	0	0
3	1 : 40000	0	++
4	1 : 80000	0	+++
5	1 : 160000	0	++
6 } 7 } 8 }	Kontrol dyr	+	+++
		+	+++
		+	+++
		+	+++

Forsøg 16.

Indstilling af Str. 45 mod Rivanol i reagensglas.

Str. 45 — 24 timers hesteserumbouillonkultur. Fortynding 1/100. Mængde: 1 dråbe. Medium: hesteserumbouillon. Volumen: 2 ccm.

Nr.	Rivanolkoncentration	Væktst i glassene	På blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	0
5	1 : 160000	»	0
6	1 : 320000	»	0
7	1 : 640000	Plumret m. bundfald	+
8	1 : 1280000	Klar	++
9	1 : 2560000	Plumret m. bundfald	+++
10	1 : 5120000	— » —	+++
11	Kontrol	— » —	+++

De ovenfor anførte forsøg viser, at jeg kan bekræfte *Schnitzers* undersøgelser over streptococcernes virulens overfor mus, idet man ved dyrkning skiftevis i hesteserumbouillon og på blodagar kan fremkalde subcutan phlegmone hos mus såvel straks, når man har erhvervet streptococcen fra pyogene, humane lidelser, som senere, når streptococcen ved fortsat dyrkning i de nævnte kulturmedier har faaet mere karakter af laboratoriestamme. (Forsøg 1—4—5—6—7—8—9—10) som kan suppleres med forsøg 82 p. 115, forsøg 85 p. 116, forsøg 98 p. 126, forsøg 145 p. 158). I reagensglasforsøg (forsøg 2—12—14—16) er det

vist, at Rivanol dræber de pågældende streptococcer i koncentrationer, der varierer fra 1—640000 til 1—80000. Jeg har imidlertid i andre forsøg fundet lavere koncentrationer, hvor streptococcen dræbes i koncentrationen 1:1280000 (forsøg 81 p. 114 og forsøg 95, p. 124). Endvidere kan reagensglasforsøgene suppleres med forsøg 87 p. 117, forsøg 89 p. 118, forsøg 130 p. 150, forsøg 133 p. 152. — Mine reagensglasforsøg bekræfter *Morgenroths* og medarbejderes forsøg.

Mine forsøg med profylaktisk, subcutan desinfection har vist, at en phlegmones opståen kan hindres ved en Rivanolkoncentration fra 1:160000 til 1:80000 (forsøg 3—11—13—15), altså atter her en bekræftelse af de *Morgenroth'ske* resultater. Fuldstændig sterilisation opnåedes ved koncentrationen 1:8000 — 1:20000 (forsøg 11—13—15); i et forsøg opnåedes overhovedet ikke sterilisation (forsøg 3); som nævnt pag. 37 kan dette måske bero på for stærk en infection, men det kan også tænkes at bero på chemoflexion. — De her anførte forsøg kan suppleres med forsøg 47 p. 83 og forsøg 59 b p. 95.

I forsøg 11—13—15 er der ligesom angivet i forsøg 3 anvendt 1 ccm af den pågældende koncentration, og som foran angivet i beskrivelsen af teknikken må man påse, at infiltrationsvædsken ikke løber ud gennem indstikskanalen, hvilket hindres ved hurtig lukning af denne med kollodium. — I de fra fransk side fremkomne forsøg (44), der står i strid med *Morgenroths* arbejder, er der som infiltrationsmængde kun anvendt 0,5 ccm, og det kunde jo tænkes, at dele heraf var løbet ud igen, således at der ikke var tilstrækkelig vædske til at omskylle hele det inficerede parti, hvorved nogle — eventuelt mange — streptococcer kunde undfly midlets indvirkning og således være i stand til at danne phlegmone.

VARIATION AF MORGENROTHS FORSØG

Undersøgelser over virkningen af små infiltrationsmængder.

Som nævnt i slutningen af det forrige afsnit kan man tænke sig, at små infiltrationsmængder ikke er tilstrækkelige til at omgive et inficeret parti i hele dets udbredning; men man kan også tænke sig, at der ved de små infiltrationsmængder sker en relativt stærk fortynding af disse med den til infektionen anvendte mængde; begge dele vil give sig udslag i en phlegmone-dannelse ved stærkere Rivanolkoncentration, end man træffer den i de forsøg, hvor den infiltrerede vædskemængde er større. For at undersøge om der nu er en forskel på større og mindre mængder injiceret vædske, er de nedenfor nævnte forsøg udførte, idet i disse kun den anvendte mængde opløsning er forandret, hvorimod alle andre forhold har været holdt constant.

Forsøg 17.

Indstilling af Str. 40 mod Rivanol i profylaktisk, subkutant desinfektionsforsøg.

Str. 40: 24 timers hesteserumbouillonkultur — fortynding 1/50. Mængde: 0,2 ccm. Injiceret Rivanolmængde: 0,5 ccm.

Musene dræbt i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Rivanolkoncentration		Phlegmone	På blodagar
Nr.	0,5 ccm		
1	1 : 10000	0	0
2	1 : 20000	0	0
3	1 : 40000	+	+++
4	1 : 80000	+	+(+)
5	1 : 160000	+	+++
6	Kontrolldyr	+	+++
7		+	+++
8		+	+++

Forsøg 18.

Indstilling af Str. 36 mod Rivanol i subcutant, profylaktisk desinfektionsforsøg.

Str. 36: 24 timers hesteserumbouillonkultur — fortynding: 1/1000. Mængde: 0,2 ccm. Injiceret Rivanolmængde: 0,5 ccm.

Musene dræbt i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Nr.	Rivanolkoncentration 0,5 ccm	Phlegmone	På blodagar fra	
			subcutis	cor
1	1:10000	0	++	+(+)
2	1:20000	0	0	11 kolonier
3	1:40000	+	+++	+++
4	1:80000	+	+++	+++
5	1:160000	+	+++	(+)
6	Kontrol dyr	+	+++	+++
7		+	+++	++(+)
8		+	+++	+++

Naar vi nu foreløbig betragter disse forsøg, maa man, forekommer det mig, give *Morgenroth* ret i, at Rivanol er i stand til at hindre en phlegmones optræden, når det injiceres samtidig med infektionen. Men de lige anførte 2 forsøgsrækker viser endvidere, at det er en specifik virkning, i modsætning til en uspecifik »Reiztherapie«, Rivanolet udøver. — Sammenligner man forsøg no. 11 og no. 17, ser man, at med en injiceret mængde Rivanolopløsning på 0,5 ccm hindres phlegmonedannelse ved koncentrationen 1:20000; hvorimod phlegmone ikke optræder ved koncentrationen 1:80000, naar man injicerer en mængde på 1 ccm af opløsningen. — I 0,5 ccm af en Rivanolopløsning med koncentrationen 1:20000 er der 0,025 mgr. Rivanol; i 1 ccm af koncentrationen på 1:40000 er der også 0,025 mgr. Rivanol; det vil altså sige, at 0,025 mgr. er i stand til at hindre phlegmonedannelse uafhængig af fordelingsmåden.

I koncentrationen 1:80000 er der i 1 ccm 0,0125 mgr. Rivanol, hvilken mængde også indeholdes i 0,5 ccm af koncentrationen 1:40000. Denne mængde Rivanol kan imidlertid ikke hindre dannelse af phlegmone, når man injicerer den opløst i en mindre mængde vædske.

Der gør sig her også et rent mekanisk forhold gældende, idet man med en mindre vædskemængde ikke kan omgive det inficerede parti med den antiseptiske vædske i så stor udstrækning; men med de stærkere koncentrationer spiller dette forhold, som forsøgene udviser, ingen rolle, hvorimod dette og de nedenfor

nævnte forsøg efter min mening viser det langt vigtigere faktum, at Rivanolet virker som et lokalt, direkte antiseptikum i vævene, og at dets helbredende virkning ikke beror paa uspecifike »Reiz«-processer eller stimulering af antistofdannelse; thi var dette tilfældet kunde den samme, absolute mængde Rivanol, appliceret paa samme sted, ikke virke så forskelligt.

Ved sammenligning af forsøg nr. 3 og nr. 18 ses det samme forhold.

I forsøg nr. 3 hindrer 1 ccm af koncentrationen 1:160000 phlegmonedannelse, hvorimod i forsøg 18 dette kun kan hindres af 0,5 ccm af koncentrationen 1:20000; de absolute mængder af Rivanol er henholdsvis 0,00625 mgr. og 0,025 mgr.

Forsøgene har ved sammenligning med tidligere angivne forsøg, hvor man anvendte 1 ccm, vist, at det spiller en afgørende rolle, at midlet infiltreres i en passende mængde, således at man får dårligere resultater i de forsøg, hvor man kun anvender 0,5 ccm. — Forsøgene i dette afsnit suppleres med forsøg i det følgende afsnit (forsøgene 19—21, 20—22, 23—24); disse forsøg viser også, at mængden spiller en afgørende rolle, og de af *Laskownicki & Doscocil* (44) udførte forsøg må derfor efter min mening siges at være behæftede med sådanne tekniske forsøgsfejl, at de ikke egner sig som bevis for Rivanolets uvirksomhed overfor experimentelle, pyogene streptococlidelser.

UNDERSØGELSER OVER RIVANOLS ANTISEPTISKE EVNE EFTER KORT INDVIRKNINGSTID

Som et led i undersøgelsen over berettigelsen af den fremførte kritik mod Rivanolets vævsantiseptiske evne, har jeg undersøgt virkningen af Rivanolets indflydelse i kortvarige forsøg.

Hensigten med dette var at se, hvor hurtigt desinfektionen kunde indtræde; i disse forsøg måtte man selvfølgelig lægge vægten på resultatet af udsåningen fra vævene, idet man jo ikke kunde vente, at phlegmonen allerede efter 3 timers forløb skulde kunne give sig tilkende. Hvis der nu viste sig en forskel i koloniernes mængde ved udsåning fra de behandlede og ikke-behandlede dyr, vilde det efter min mening yderligere bidrage til bekræftelse af *Morgenroths* og hans medarbejderes resultater; endvidere undersøgte jeg også forskellen på anvendelsen af den sædvanlige injektionsmængde (1 ccm) og anvendelsen af 0,5 ccm.

Forsøg 19.

Indstilling af Str. 40 mod Rivanol i profylaktisk, subcutant desinfektionsforsøg.

Str. 40 i 24 timers hesteserumbouillonkultur. Fortynding 1/10. Inficerende mængde: 0,2 ccm.

Musene dræbt i diagnostisk øjemed efter 3 timers forløb.

Nr.	Rivanolkoncentration 1 ccm	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis
1	1 : 10000	0	0
2	1 : 20000	0	0
3	1 : 40000	0	25 kolonier
4	1 : 80000	0	10 »
5	1 : 160000	0	30 »
6	Kontrol dyr	0	+++
7		0	++(+)
8		0	++(+)

Forsøg 20.

Indstilling af Str. 36 mod Rivanol i profylaktisk, subcutant desinfektionsforsøg.

Str. 36 i 24 timers hesteserumbouillonkultur. — Fortynding 1/10. — Mængde 0,2 ccm. Musene dræbt i diagnostisk øjemed efter 3 timers forløb.

Nr.	Rivanolkoncentra-	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
	tion 1 ccm		subcutis	cor
1	1 : 5000	0	8 kol.	+
2	1 : 10000	0	+(+)	0
3	1 : 20000	0	6 kol.	8 kol.
4	1 : 40000	0	+	1 »
5	1 : 80000	0	+	0
6 }	Kontroldyr	0	+++	++
7 }		0	+++	++
8 }		0	++	+++

Vi ser af disse forsøg, navnlig i nr. 19 en afgjort forskel i bakteriemængden (udtrykt i antallet af kolonier) hos de behandlede og ubehandlede dyr; — *hvis man i stedet for 1 ccm anvender 0,5 ccm af Rivanolopløsningen* ser forsøgene således ud.

Forsøg 21.

Indstilling af Str. 40 mod Rivanol i profylaktisk, subcutant desinfektionsforsøg.

Str. 40 i 24 timers hesteserumbouillonkultur. Fortynding 1/50. Mængde 0,2 ccm. Musene dræbt i diagnostisk øjemed efter 3 timers forløb.

Nr.	Rivanolkoncentra-	Phlegmone	Udsæd på blodagar	
	tion 0,5 ccm		6 kolonier	
1	1 : 5000	0	15	»
2	1 : 10000	0		
3	1 : 20000	0	+	
4	1 : 40000	0	+	
5	1 : 80000	0	+(+)	
6 }	Kontroldyr	0	+++	
7 }		0	++(+)	
8 }		0	++(+)	

Dette forsøg viser, forekommer det mig, også tydeligt helbredelsesmulighedernes afhængighed af Rivanolkoncentrationen, samt ved sammenligning med forsøg 19, en afhængighed af den anvendte Mængde.

Et parallelt forsøg med Str. 36 er knap saa tydeligt; det ser sådan ud:

Forsøg 22.

Indstilling af Str. 36 mod Rivanol i profylaktisk, subcutant desinfektionsforsøg.

Str. 36: 24 timers hesteserumbouillonkultur, fortynding 1/10. Mængde 0,2 ccm. Musene dræbt i diagnostisk øjemed efter 3 timers forløb.

Nr.	Rivanolkoncentration 0,5 ccm	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	1 : 5000	0	0	+
2	1 : 10000	0	1 kol.	(+)
3	1 : 20000	0	30 »	10 kol.
4	1 : 40000	0	++	+++
5	1 : 80000	0	++	++
6 } 7 } 8 }	Kontrol dyr	0	+++	++
		0	+++	+++
		0	++	+++

De 2 forsøg nr. 20 og 22 viser tydeligt afhængigheden af koncentrationen, derimod er der ingen forskel i den anvendte mængde. Den anvendte infektionsmængde (0,2 ccm af 1/10 kulturfortynding) var måske noget stærk, hvorfor jeg gjorde et forsøg med kulturfortyndingen 1/100.

Forsøg 23.

Indstilling af Str. 36 mod Rivanol i profylaktisk, subcutant desinfektionsforsøg.

Str. 36: 24 timers hesteserumbouillonkultur. Fortynding 1/100. Mængde 0,2 ccm. Musene dræbt i diagnostisk øjemed efter 3 timers forløb.

Nr.	Rivanolkoncentration 1 ccm	Phlegome	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	1 : 5000	0	0	0
2	1 : 10000	0	0	0
3	1 : 20000	0	0	0
4	1 : 40000	0	0	0
5	1 : 80000	0	0	0
6	1 : 160000	0	0	0
7 } 8 }	Kontrol dyr	oedematøs svulst	++	7 kol.
			(+)	1 »

Forsøg 24.

Indstilling af Str. 36 mod Rivanol i profylaktisk, subcutant desinfektionsforsøg.

Str. 36: 24 timers hestaserumbouillonkultur. Fortynding 1/100. Mængde: 0,2 ccm. Musene dræbt i diagnostisk øjemed efter 3 timers forløb.

Nr.	Rivanolkoncentra- tion 0,5 ccm	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	1 : 5000	0	0	0
2	1 : 10000	0	0	0
3	1 : 20000	0	0	0
4	1 : 40000	0	2 kol.	0
5	1 : 80000	0	+	3 kol.
6	1 : 160000	oedematøs svulst	++(+)	1 »
7	Kontrol dyr	»	++	7 »
8		»	(+)	1 »

I disse 2 sidste forsøg viser forskellen på den anvendte opløsningsmængde sig tydeligere.

UNDERSØGELSER OVER GENTAGNE, IKKE ENKELTVIS VIRKSOMME DOSER VED STÆRKE INFEKTIONER

For yderligere at undersøge Rivanols therapeutiske indflydelse har jeg foretaget en række forsøg, hvori princippet var at undersøge virkningen af gentagne, sikkert ikke virksomme doser mod en mere end sikkert phlegmonedannende infektion. Hensigten hermed var at stille Rivanol på en hård prøve, for, hvis den bestod denne, at bruge dette som et yderligere bevis for Rivanols vævsantiseptiske virkning; på den anden side, hvis Rivanol ikke bestod prøven, kunde man ikke anse det som et bevis for, at Rivanol ikke havde antiseptisk evne, men det måtte så indrømmes, at der var grænser for dets ydeevne.

Forsøg 25.

Indstilling af Str. 40 mod Rivanol i subcutis.

Str. 40: 24 timers hesteserumbouillon. Fortynding: 1/5. Mængde: 0,2 ccm. Rivanolopløsning: 1:200000. Mængde: 1 ccm. Alle musene inficeredes samtidig og dræbtes i diagnostisk øje med 24 timer efter infektionen.

- a) 6 mus behandlet 3 gange (samtidig med infektionen, 3 timer og 6 timer efter infektionen).
- b) 2 mus behandlet 2 gange (samtidig med infektionen og 3 timer derefter).
- c) 2 mus behandlet 1 gang (samtidig med infektionen).
- d) 3 mus ikke behandlet (kontroldyr).

Nr.	Behdl. straks	Beh. straks og	Beh. straks, 3 timer	Phleg- mone	Udsæd på blodagar
		3 timer efter infektionen	og 6 timer efter infektionen		
a)					
1	ja	ja	ja	lille phl.	+++
2	»	»	»	» »	+++
3	»	»	»	» »	+++

Nr.	Behdl. straks	Beh. straks og 3 timer efter infektionen	Beh. straks, 3 timer og 6 timer efter infektionen	Phleg- mone	Udsæd på blodagar
4	ja	ja	ja	lille phl.	+++
5	»	»	»	» »	+++
6	»	»	»	» »	+++
b)					
7	»	»	nej	0	++
8	»	»	nej	stor phl.	++
c)					
9	»	nej	nej	» »	+++
10	»	nej	nej	» »	+++
d)					
11	} Kontrolldyr			» »	+++
12				» »	+++
13				» »	+++

Forsøg 26.

Indstilling af Str. 36 mod Rivanol i subcutant, profylaktisk desinfektionsforsøg.

Str. 36: 24 timers hesteserumbouillonkultur. Fortynding 1/5. Mængde 0,2 ccm. Rivanolopløsning: 1:200000. Mængde: 1 ccm. 15 mus dræbt i diagnostisk øjemed 24 timer efter infektionen. 1. behandling fandt sted samtidig med infektionen.

- a) 6 mus behandlet straks, samt efter 1 og 2 timers forløb, ialt 3 gange.
b) 3 mus behandlet straks, samt efter 1 times forløb, ialt 2 gange.
c) 3 mus behandlet straks, men ikke yderligere, ialt 1 gang.
d) 3 mus ikke behandlet (kontroldyr).

Nr.	1.behandl. kl. 10,30	2.behandl. kl. 11,30	3.behandl. kl. 12,30	Phleg- mone	Udsæd på blodagar fra subcutis	cor
a)						
1	ja	ja	ja	0	0	3 kol.
2	»	»	»	lille phl.	+++	++(+)
3	»	»	»	0	0	12 kol.
4	»	»	»	lille phl.	+++	5 »
5	»	»	»	» »	+++	2 »
6	»	»	»	0	+++	3 »
b)						
7	»	»		+	+++	0
8	»	»		+	+++	0
9	»	»		+	+++	0

Nr.	1.behandl. kl. 10,30	2.behandl. kl. 11,30	3.behandl. kl. 12,30	Phleg- mone	Udsæd på blodagar fra subcutis cor
c)					
10	ja			+	+++ 0
11	»			+	+++ 0
12	»			+	+++ 0
d)					
13	} Kontrolldyr			+	+++ 0
14				+	meget +++ 0
15				+	store +++ 0

Disse forsøg viser, at Rivanol indenfor 3 timer er i stand til at fremkalde fuldstændig sterilisation af det inficerede væv. Indenfor dette tidsrum er sterilisationen tydeligt afhængig af den anvendte koncentration, og også i nogen grad af den anvendte injektionsmængde. Også disse forsøg bidrager til beviset for, at Rivanol er et virksomt, antiseptisk middel mod streptococphlegmonen; thi ser vi nemlig på forsøg 19 og 21, finder vi for det første, at injicerer man 0,1 milligram Rivanol opløst i 1 ccm, er der sterilitet af subcutanvævet; men injicerer man den samme Rivanolmængde i 0,5 ccm er subcutanvævet ikke helt sterilt, og jo stærkere koncentrationerne falder, des tydeligere træder dette frem rent talmæssigt, udtrykt ved koloniernes antal. 0,05 milligr. injiceret i 1 ccm giver endnu sterilitet af vævet; injiceres derimod samme Rivanolmængde opløst i 0,5 ccm findes der flere kolonier ved udsæden fra subcutanvævet, end hvor vi injicerede den dobbelte absolute Rivanolmængde i 0,5 ccm. — Injicerer vi 0,025 milligram opløst i 1 ccm får vi ingen sterilitet, men derimod vækst af 25 kolonier; samme absolute Rivanolmængde i 0,5 ccm viser indtil 200 kolonier, og i de følgende Rivanolmængder 0,01625 milligram og 0,008125 milligram opløst i 1 ccm finder vi stadig koloniernes antal under 50, hvorimod der i 0,5 ccm-rækken er en stigning i koloniernes antal til over 200.

Som nævnt pag. 48 var de 2 forsøg nr. 20 og 22 mindre tydelige i denne henseende, måske på grund af at den anvendte infektionskoncentration havde været for stærk. — Formindskes infektionskoncentrationen, således som det er gjort i forsøg 23 og 24, finder man her et meget smukt udtryk for betydningen, ikke alene af koncentrationen, men også af den anvendte mængde infiltrationsvædske. *Men disse forsøg viser endnu tydeligere*

den på pag. 45 omtalte kendsgerning, at Rivanolets virkning ikke kan bero på uspecifike »Reizprocesser«, men må skyldes en direkte, bactericid egenskab; thi som allerede nævnt på det omtalte sted, kan man ikke tænke sig, at den samme absolute mængde Rivanol, anbragt på samme sted, men blot opløst i forskellig mængde vand, skulde kunne virke så forskelligt, som tilfældet er, hvis hele processen skulde skyldes uspecifike processer; nej, tværtimod, netop disse kortvarige forsøg, hvor phlegmonerne ikke har fået tid til at udvikle sig, viser en sådan overensstemmelse mellem koncentration og sterilitet (henholdsvis tiltagende bakteriemængde), at Rivanolets indvirkning kun kan forklares som en direkte, mikrobicid virkning.

Forsøg 27.

Indstilling af Str. 45 mod Rivanol i subcutant, profylaktisk desinfektionsforsøg.

Str. 45: 24 timers hesteserumbouillonkultur, fortynding 1/5. Mængde: 0,2 ccm. Rivanolopløsning: 1:200000. Mængde: 1 ccm. 15 mus i forsøg, dræbt i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

- a) 6 mus behandlet straks, samt efter 1 og 2 timers forløb, ialt 3 gange.
- b) 3 mus behandlet straks, samt efter 1 times forløb, ialt 2 gange.
- c) 3 mus behandlet straks, men ikke yderligere, ialt 1 gang.
- d) 3 mus ikke behandlet (kontroldyr).

	1. behdl.	2. behdl.	3. behdl.		
Nr.	kl. 11,15	kl. 12,15	kl. 13,15	Phlegmone	Udsæd på blodagar
a)					
1	ja	ja	ja	0 (fundet †)	+++ (og forurening)
2	»	»	»	+	+++
3	»	»	»	+	+++
4	»	»	»	+	+++
5	»	»	»	+	+++
6	»	»	»	+	+++
b)					
7	»	»		+	+++
8	»	»		+	+++
9	»	»		+	+++

	1. behdl.	2. behdl.	3. behdl.		
Nr.	kl. 11,15	kl. 12,15	kl. 13,15	Phlegmone	Udsæd på blodagar
c)					
10	ja			+	+++
11	»			+	+++
12	»			+	+++
d)					
13	Kontrol } dyr			+	+++
14				+	+++
15				+	+++

Det skal bemærkes, at der ikke var nogen forskel i phlegmonernes størrelse og udstrækning.

Forhøjer vi imidlertid Rivanolkoncentrationen til 1:100000 tager et forsøg med Str. 45 sig således ud.

Forsøg 28.

Indstilling af Str. 45 mod Rivanol i subcutant, profylaktisk desinfektionsforsøg.

Str. 45 i 24 timers hesteserumbouillonkultur, fortynding $\frac{1}{5}$. Mængde: 0,2 ccm. Rivanolkoncentration: 1:100000. Mængde: 1 ccm. 15 mus i forsøg, dræbt i diagnostisk øjemed 24 timer efter infektionen.

- a) 6 mus, behandlet straks, samt efter 1 og 2 timers forløb, ialt 3 gange.
- b) 3 mus, behandlet straks, samt efter 1 times forløb, ialt 2 gange.
- c) 3 mus behandlet straks, men ikke yderligere, ialt 1 gang.
- d) 3 mus ikke behandlet (kontrol}dyr).

	1. behdl.	2. behdl.	3. behdl.		
Nr.	kl. 10	kl. 11	kl. 12	Phlegmone	Udsæd på blodagar
a)					
1	ja	ja	ja	0	0
2	»	»	»	0	0
3	»	»	»	0	0
4	»	»	»	0	16 kolonier
5	»	»	»	0	14 kolonier
6	»	»	»	0	30 kolonier
b)					
7	»	»		0	5 kolonier
8	»	»		0	0
9	»	»		0	0

	1. behdl.	2. behdl.	3. behdl.		
Nr.	kl. 10	kl. 11	kl. 12	Phlegmone	Udsæd på blodagar
c)					
10	ja			0	5 kolonier
11	»			0	0
12	»			0	+
d)					
13	Kontroldyr			+	+++
14				+	+++
15				+	+++

Disse forsøg viser, at svage koncentrationer, injiceret gentagne gange, ikke sikkert er i stand til at forhindre phlegmone-dannelse, når den til dette formål anvendte infektionsmængde er meget stærk.

Hvis man nærmer Rivanol-koncentrationen til den fra tidligere forsøg kendte, therapeutiske dosis, hvor infektionsmængden ikke var så stor, viser Rivanol sig også i svage koncentrationer virksom overfor stærke infektionsdoser.

Når man nu ser på disse forsøg, må man indrømme, at overfor disse stærke infektioner kan Rivanol i meget svage koncentrationer, men injiceret gentagne gange, ikke sikkert hindre phlegmonedannelse hos musen; men man ser dog, at der er en vis forskel i phlegmonernes størrelse; hos de dyr, der er behandlet 3 gange, er phlegmonerne mindre end hos de andre dyr; en sådan forskel i et experiment kan dog ikke tillægges alt for stor betydning, idet et eksperiment jo helst skal svare klart ja eller nej til de spørgsmål, man stiller til det; forsøgene giver dog, som ovenfor nævnt, en antydning af kvantitativ forskel, og hvis det overhovedet er muligt at slutte fra dyreforsøg til behandling af humane lidelser, så må man sige, at princippet i en vævsantisepsis må være at give en tilstrækkelig stærk koncentration og en tilstrækkelig stor mængde straks ved første behandling.

EEN GANGS BEHANDLING AF STÆRKT INFICEREDE MUS, MED STÆRKE RIVANOLOPLØSNINGER I SMAA MÆNGDER

Som tidligere anført (44 og 45) er der i *Levaditis* laboratorium paa Pasteurinstituttet anstillet en række forsøg, ved hvilke det viste sig, at Rivanol ikke var virksom. Disse *Levaditi'ske* forsøg var anstillet på en anden måde, idet man efter behandlingen ikke dræbte dyrene i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb, men lod dem leve, indtil døden indtrådte spontant.

Jeg har gjort disse forsøg direkte efter, idet jeg har anvendt en stærk infektionsdosis og 0,5 ccm af stærke Rivanolkoncentrationer. Ved disse forsøg er det afgørende: tidspunktet for dødens indtræden efter behandlingen; derimod bliver den pathologisk-anatomiske, bakteriologiske undersøgelse mindre værdifuld, for ikke at sige værdiløs, af rent praktiske grunde, da man jo ikke døgn igennem kan være parat til sektion i det øjeblik musen dør; men herved bliver der for det første mulighed for, at forrådnelse forvansker resultatet af den pathologisk-anatomiske undersøgelse, og at forrådnelsesbakterier overvokser streptocockerne.

Forsøg 29.

Indstilling af Str. 45 mod Rivanol i profylaktisk, subcutant desinfektionsforsøg.

Musene inficeres med 0,2 ccm af fortynding $\frac{1}{5}$ af 24 timers hesteserumbouillonkultur af Str. 45.

Behandlingen finder sted umiddelbart efter infektionen.

a) 6 mus behandles med 0,5 ccm af en Rivanolopløsning: 1:500.

Nr.	Fundet død efter antal timers	Dræbt i diagnostisk øjemed efter antal timers forløb	Udsæd på blod-		
	forløb		Phleg- mone	agar fra subcutis	cor
1	24 timer	—	0	1 kol.	—
2	5×24 »	—	opædt, ikke til at secere		
3	6×24 »	—	»	»	»
4	8×24 »	—	»	»	»
5	9×24 »	—	»	»	»
6	15×24 »	—	forrådneth		

b) 6 mus behandles med 0,5 ccm af en Rivanolopløsning:
1:1000.

Nr.	Fundet død efter antal timers	Dræbt i diagnostisk øjemed efter antal timers forløb	Udsæd på blod-		
	forløb		Phleg- mone	agar fra subcutis	cor
7	—	24 timer	0	16 kol.	—
8	5×24 timer	—	opædt, ikke til at secere		
9	10×24 »	—	»	»	»
10	30×24 »	—	0	+(+)	+(+)
11	24×24 »	—	opædt, ikke til at secere		
12	28×24 »	—	»	»	»

c) 6 mus behandles med 0,5 ccm af en Rivanolopløsning:
1:5000.

Nr.	Fundet død efter antal timers	Dræbt i diagnostisk øjemed efter antal timers forløb	Udsæd på blod-		
	forløb		Phleg- mone	agar fra subcutis	cor
13	—	24 timer	0	16 kol.	—
14	18×24 timer	—	opædt, ikke til at secere		
15	7×24 »	—	0	0 (og for- urening)	+++
16	8×24 »	—	forrådnelse		
17	9×24 »	—	opædt, ikke til at secere		
18	9×24 »	—	»	»	»

d) 6 mus ikke behandlet (kontroldyr).

Nr.	Fundet død efter antal timers	Dræbt i diagnostisk øjemed efter antal timers forløb	Udsæd på blod-		
	forløb		Phleg- mone	agar fra subcutis	cor
19	—	24 timer	+	+++	—
20	5×24 timer	—	opædt, ikke til at secere		
21	6×24 »	—	»	»	»
22	6×24 »	—	+	+++	+++
23	7×24 »	—	+	+++	+++
24	11×24 »	—	+	+++	+++

Ser vi nu bort fra nr. 1 i hver af de 4 grupper, der blev dræbt for at se om phlegmonen var slået an, så har vi tilbage 20 mus, fordelt i 4 grupper; den gennemsnitlige levetid i gruppe a) (nr. 2—6 incl) er $8,6 \times 24$ timer. I gruppe b) (nr. 8—12 incl.) er den $19,4 \times 24$ timer, i gruppe c) (nr. 14—18 incl.) er den $10,2 \times 24$ timer og i gruppe d) (nr. 19—24 incl) er den 7×24 timer.

Da musene i dette forsøg havde været i forsøg i 6 dage, foretog jeg en udsåning på blodagar fra blodet, ved med steril saks at klippe en stump af den desinficerede hale af og lade en dråbe blod falde ned på en blodagarplade og udstryge dråben. Hæmostasen foretoges ved kauterisation; pladerne eftersås efter 24 timers forløb.

Resultatet ser således ud:

Halespidsblod fra	Kolonier på blodagarplade.
Nr. 4 (gruppe a)	0
Nr. 9 (gruppe b)	0
Nr. 14 (gruppe c)	0
Nr. 23 (gruppe d)	+

Dette forsøg viser, at Rivanolbehandlingen er i stand til at forøge levetiden hos mus, der er inficeret med en stærk dosis streptocockultur; endvidere viser forsøget, at der hos de behandlede dyr 6 dage efter infektionen ikke kan påvises vækst af streptococcer ved udsæd fra halespidsblodet, hvilket er tilfældet hos det ubehandlede dyr.

I det følgende forsøg, der var anlagt på akkurat samme måde, undersøgte jeg virkningen på streptococ nr. 40; i dette forsøg var musene imidlertid meget unge og små, så at man måske her har en årsag til, at gennemsnitslevetiden i hele forsøget var nedsat.

Forsøg 30.

Indstilling af Str. 40 mod Rivanol i subcutant, profylaktisk desinfektionsforsøg.

Musene inficeres med 0,2 ccm af $\frac{1}{10}$ fortynding af 24 timers hesteserumbouillonkultur. — Behandlingen med Rivanol finder sted umiddelbart efter infektionen.

a) 6 mus behandles med 0,5 ccm Rivanolopløsning: 1:500.

Nr.	Fundet død efter antal timers forløb	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis	cor
1	2×24 timer	0	0 (forurennet)	0 (forurennet)
2	2×24 »	0	0 »	0 »
3	2×24 »	0	+	0 »
4	4×24 »	opædt, ikke til at secere		
5	4×24 »	» » » » »		
6	48×24 »	stærkt forrådneth		

b) 6 mus behandles med 0,5 ccm Rivanolopløsning: 1:1000.

Nr.	Fundet død efter antal timers forløb	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis	cor
7	2×24 timer	0	0 (forurennet)	0 (forurennet)
8	2×24 »	0	0 »	0 »
9	4×24 »	opædt og forrådneth, ikke til at secere		
10	4×24 »	» »	» »	» » » »
11	4×24 »	» »	» »	» » » »
12	4×24 »	» »	» »	» » » »

c) 6 mus behandles med 0,5 ccm Rivanolopløsning: 1:5000.

Nr.	Fundet død efter an- tal timers forløb	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis	cor
13	24 timer	0	+++	+++
14	4×24 »	opædt, ikke til at secere		
15	4×24 »	»	»	»
16	10×24 »	»	»	»
17	12×24 »	forrådneth		
18	bortløben (efter 12×24 timer)			

d) 6 mus ikke behandlet (kontroldyr).

Nr.	Fundet død efter antal timers forløb	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis	cor
19	24 timer	0	+++	+++
20	24 »	0	+++	+++
21	24 »	0	+++	+++
22	24 »	0	+++	+++
23	2×24 »	+	+++	+++
24	2×24 »	+	+++	+++

Ser vi nu på gruppe a) (nr. 1—6 incl.), er den gennemsnitlige levetid her $10,3 \times 24$ timer (tages nr. 6 fra, er gennemsnitslevetiden for de resterende 5 mus $2,8 \times 24$ timer), i gruppe b) (nr. 7—12 incl.) er den $3,3 \times 24$ timer og i gruppe c) (nr. 13

—18 incl.) er den $7,2 \times 24$ timer (idet nr. 18's levetid er sat til 12×24 timer), og endelig i gruppe d) er gennemsnitslevetiden $1,3 \times 24$ timer. — Også her viser der sig en forøgelse af gennemsnitslevetiden hos de behandlede dyr. Når der i dette forsøg ikke blev gjort udsæd fra blodet in vivo er grunden at søge i kontroldyrenes hurtige død. Endelig skal jeg bemærke m. h. t. det forhold, at man efter 24 timers forløb ikke finder phlegmone hos de 4 døde kontroldyr, at der ved en virulensprøve af streptococ nr. 40 2 dage forinden blev konstateret phlegmone i koncentrationen $1/10000$, så at jeg måtte gå ud fra at være på den rigtige side ved anvendelse i hovedforsøget af koncentrationen $1/10$. — Efter 48 timers forløb var der phlegmone hos kontroldyrene. Om denne sene fremkomst af phlegmone også hænger sammen med musenes ringe udvikling, skal jeg lade være usagt; musene i forforsøget var voksne mus.

Endelig skal jeg nedenfor berette om et forsøg, hvor jeg varierede såvel koncentrationen som den injicerede vædske-mængde.

Forsøg 31.

Indstilling af Str. 45 mod Rivanol i profylaktisk, subcutant deesinfektionsforsøg.

Str. 45: 24 timers hesteserumbouillonkultur — fortynding $1/100$, inficerende mængde: 0,2 ccm.

44 mus inficeres og behandles samtidig med Rivanol som nedenfor angivet.

a. Nr. 1— 5 behandles ikke (kontroldyr).

b.	»	6—10	faar	0,5	ccm	af en	Rivanolopl.	$1:500 = 1$	mgr.
c.	»	11—15	»	1,0	»	»	»	$1:1000 = 1$	mgr.
d.	»	16—20	»	0,5	»	»	»	$1:1000 = 0,5$	mgr.
e.	»	21—25	»	0,2	»	»	»	$1:1000 = 0,2$	mgr.
f.	»	26—30	»	1,0	»	»	»	$1:5000 = 0,2$	mgr.
g.	»	31—35	»	0,5	»	»	»	$1:5000 = 0,1$	mgr.
h.	»	36—40	»	1,0	»	»	»	$1:10000 = 0,1$	mgr.
i.	»	41—44	»	2,0	»	»	»	$1:10000 = 0,2$	mgr.

Forsøget, der afsluttedes på 2-månedersdagen efter det sidste kontroldyrs død, viste følgende resultat.

a) 5 mus ikke behandlet (kontroldyr).

Nr.	Fundet død efter antal timer	Phlegmone forrådneth, men tydelig phl.	Udsæd på blodagar	Gennemsnitlig levetid for gruppen
1	21×24 timer		+++	
2	6×24 »	+	+++	
3	3×24 »	+	+++	6,8×24 timer
4	2×24 »	+	+++	
5	2×24 »	+	+++	

b) 5 mus behandles med 0,5 ccm af en Rivanolopl. 1:500.

Nr.	Fundet død efter antal timer	Phlegmone	Udsæd på blodagar	Gennemsnitlig levetid for gruppen
6	80×24 timer	(gået over i andre forsøg)		
7	80×24 »	» » » » »	»	
8	80×24 »	» » » » »	»	64,2×24 timer
9	80×24 »	» » » » »	»	
10	24 »	0	0	

c) 5 mus behandles med 1,0 ccm af en Rivanolopl. 1:1000.

Nr.	Fundet død efter antal timer	Phlegmone	Udsæd på blodagar	Gennemsnitlig levetid for gruppen
11	3×24 timer	0	+++	
12	80×24 »	(gået over i andre forsøg)		
13	2×24 »	0	+++	49×24 timer
14	80×24 »	(gået over i andre forsøg)		
15	80×24 »	» » » » »	»	

d) 5 mus behandles med 0,5 ccm af en Rivanolopl. 1:1000.

Nr.	Fundet død efter antal timer	Phlegmone	Udsæd på blodagar	Gennemsnitlig levetid for gruppen
16	Lever efter 80×24 timer			
17	» » » »			
18	» » » »			80×24 timer
19	» » » »			
20	» » » »			

e) 5 mus behandles med 0,2 ccm af en Rivanolopl. 1:1000.

Nr.	Fundet død efter antal timer	Phlegmone	Udsæd på blodagar	Gennemsnitlig levetid for gruppen
21	80×24 timer	(gået over i andre forsøg)		
22	80×24 »	» » » » »		
23	8×24 »	+	+++	49,8×24 timer
24	24 »	+	+++	
25	80×24 »	(gået over i andre forsøg)		

f) 5 mus behandles med 1,0 ccm af en Rivanolopl. 1:5000.

Nr.	Fundet død efter antal timer	Phlegmone	Udsæd på blodagar	Gennemsnitlig levetid for gruppen
26	80×24 timer	(gået over i andre forsøg)		
27	36×24 »	0	0	
28	4×24 »	0	+++	56×24 timer
29	80×24 »	(gået over i andre forsøg)		
30	80×24 »	» » » » »		

g) 5 mus behandles med 0,5 ccm af en Rivanolopl. 1:5000.

Nr.	Fundet død efter antal timer	Phlegmone	Udsæd på blodagar	Gennemsnitlig levetid for gruppen
31	80×24 timer	(gået over i andre forsøg)		
32	2×24 »	0	+++	
33	6×24 »	0	++ (og forurennet)	29×24 timer
34	2×24 »	0	+++	
35	55×24 »	0	0	

h) 5 mus behandles med 1,0 ccm af en Rivanolopl. 1:10000.

Nr.	Fundet død efter antal timer	Phlegmone	Udsæd på blodagar	Gennemsnitlig levetid for gruppen
36	80×24 timer	(gået over i andre forsøg)		
37	80×24 »	» » » » »		
38	80×24 »	» » » » »		64,2×24 timer
39	24 »	0	++ (og forurennet)	
40	80×24 »	(gået over i andre forsøg)		

i) 4 mus behandles med 2,0 ccm af en Rivanolopl. 1:10000.

Nr.	Fundet død efter antal timer	Phlegmone (gået over i andre forsøg)	Udsød på blodagar	Gennemsnitlig levetid for gruppen
41	80×24 timer	(gået over i andre forsøg)		
42	4×24 »	0	+++	59,5×24 timer
43	74×24 »	0	0	
44	80×24 »	(gået over i andre forsøg)		

For de mus' vedkommende, hvor levetiden er sat til 80×24 timer, skal jeg bemærke, at de efter dette tidsrum gik over i andre forsøg, der ikke angaar det foreliggende emne; hvor lang levetiden ellers vilde være blevet, kan man jo ikke sige noget om; men forsøget skulde jo have en ende, og denne blev som nævnt fastsat til den dag, da der var gået 2 måneder efter det sidste kontroldyrs død. Ser man nærmere paa forsøgene, vil man opdage, at der blev påvist streptococcer ved udsød fra subcutis hos alle kontroldyrene, samt hos de behandlede dyr, der døde indenfor 8×24 timer (nr. 11, 13, 23, 28, 32, 33, 34 og 42); hos nr. 27, 35 og 43, der døde 1—2 måneder efter infektionen, fandtes ingen streptococcer, således at man dårligt kan tænke sig, at de døde som følge af streptococinfektionen; efter min mening er denne infektion hos disse 3 dyr blevet helbredet, men derefter er de døde af interkurrente sygdomme; når jeg alligevel ikke har regnet disse dyrs levetid til 80×24 timer, hvilket jo vilde forbedre behandlingsresultatet, er grunden, at man, uden at jeg kunde modbevise påstanden, kunde påstå, at de er bukket under for de interkurrente sygdomme på grund af, at de var svækket af den tidligere streptococinfektion. —

Af de behandlede dyr døde endvidere 3 (nr. 10, 24 og 39) i løbet af 24 timer; hos nr. 10 fandtes hverken phlegmone eller streptococcer ved udsød; hos nr. 24 fandtes phlegmone og stærk, tæt vækst af streptococcer og hos nr. 39 fandtes ingen phlegmone, men talrige streptocockolonier. (Jeg skal her indskyde den bemærkning, at stammens virulens var prøvet dels 2 dage i forvejen, dels samme dag som forsøget begyndte (paa denne dag med den i forsøget anvendte kultur); begge gange var der phlegmone i koncentrationen 1:100000); når man nu sammenholder dette med, at alle kontroldyrene fik phlegmone, har man,

synes jeg, lov til at gå ud fra, at infektionen er slået an overalt. Nr. 10 og 39 fik ialt 1 milligram Rivanol, hos den første i form af 0,5 ccm af koncentrationen 1:500, hos den anden i form af 1 ccm af koncentrationen 1:1000; ingen af dem fik phlegmone; nr. 24 fik 0,2 milligram Rivanol, nemlig 0,2 ccm af koncentrationen 1:1000; den fik phlegmone, men som tidligere påvist spiller ikke alene koncentrationen, men ogsaa applikationen en rolle; indenfor denne gruppe finder vi endnu engang phlegmone ved sektioner, nemlig hos nr. 23, der dog først døde efter 8×24 timers forløb; også her var der meget tæt vækst af streptococcer. Hos alle de andre, der døde i løbet af 8×24 timer, fandtes ingen phlegmone, men vækst af streptococcer ved udsæd fra subcutanvævet. Årsagen til, at der i denne gruppe findes 2 døde mus med phlegmone, ligger efter min mening i, at denne gruppe har fået Rivanol i en meget lille mængde vædske (0,2 ccm).

Jeg tilså musene daglig, førte journal over deres udseende, appetit og livlighed. Hos alle kontroldyrene var der udpræget sløjhed — med undtagelse af nr. 1 — allerede fra den første dag; hos nr. 1 begyndte sløjheden først at indfinde sig efter 2 dages forløb, hvorefter denne sløjhed holdt sig, indtil døden indtrådte. De 4 overlevende mus fra gruppe b) levede i fuldt velbefindende lige fra 1' døgn; og dette gælder iøvrigt størstedelen af de overlevende mus; hos nr. 12, 14 og 15 var der en forbigående sløjhed på 2' dag. Om de mus, der overlevede de første 24 timer, men døde indenfor 8×24 timer, skal jeg nævne, at nr. 11 var flink den 1' dag, men sløj på 2' dag, ligeså var nr. 13 flink den første dag. — Nr. 23 var flink de første 6 døgn, men meget sløj det syvende. — Nr. 28 var flink i de første 3 døgn. — Nr. 32 var flink det første døgn, men var det andet døgn meget sløj og døde, således at det kunde seceres lige efter døden. — Nr. 33 var flink de første 5 døgn, hvorimod nr. 34 var sløj allerede fra første døgn; nr. 42 var flink de første 3 døgn. Af de, der døde i løbet af 1—2 måneder, nemlig nr. 27, 35 og 43, befandt nr. 27 sig fuldstændig vel den første måned, men fandtes død 6 dage efter; nr. 35 befandt sig vel de første 5 uger, men fandtes død godt og vel 5 uger herefter; også dette velbefindende i den første måned støtter, synes jeg, min ovenfor omtalte formening om, at de ikke er døde af streptococinfektionen. —

Jeg har også med mellemrum gjort udsåning fra haleblodet

hos musene i de forskellige grupper; hos 4 af kontroldyrene fandtes kun vækst hos nr. 2, idet denne viste ingen vækst i første døgn; i 3' døgn fandtes 2 kolonier, i 4' døgn 1 koloni og i 5' døgn 8 kolonier. — I gruppe b) fandtes ingen vækst, ej heller i gruppe c), d) og e). I gruppe f) fandtes på 3' døgn hos nr. 27 1 koloni, men ikke dagen efter, hos nr. 28 fandtes i 2' døgn 1 koloni, men ikke dagen efter. — I gruppe i) fandtes hos nr. 42 ingen vækst første dag, med ved udsæd 3' dag fandtes 15 kolonier; kun i disse tilfælde er der fundet vækst ved haleblodsudsåning.

For at samle resultatet i en sammenfattende oversigt ser det således ud:

Gruppe	Nr.	Rivanolbehandlet med ccm af koncentration	Absolutte Rivanol- mængde	Gennemsnits- levetiden for gruppen
a	1—5	Kontroldyr		6,8×24 timer
b	6—10	0,5 ccm 1 : 500	1 mgr	64,2×24 »
c	11—15	1,0 » 1 : 1000	1 »	49 ×24 »
d	16—20	0,5 » 1 : 1000	0,5 »	80 ×24 »
e	21—25	0,2 » 1 : 1000	0,2 »	49,8×24 »
f	26—30	1,0 » 1 : 5000	0,2 »	56 ×24 »
g	31—35	0,5 » 1 : 5000	0,1 »	29 ×24 »
h	36—40	1,0 » 1 : 10000	0,1 »	64 ×24 »
i	41—44	2,0 » 1 : 10000	0,2 »	59 ×24 »

Man ser således, at behandlingen med Rivanol i højeste grad har forøget dyrenes levetid; dyrene i gruppe g), der har den laveste, gennemsnitlige levetid, har levet over 4 gange så længe som kontroldyrene, og dyrene i gruppe d) har levet over 11 gange så længe som kontroldyrene; de andre grupper ligger imellem disse til; regner vi gruppe g) og d) fra, ligger gennemsnitslevetiden for de behandlede dyr i de andre grupper ved 57,1×24 timer, hvilket er lidt over 8 gange så lang levetid som kontroldyrene.

Mine forsøg har således ikke bekræftet *Laskownik's* resultater, efter min mening har de tvært imod støttet *Morgenroth's* resultater, idet såvel disse sidste forsøg som de i de foregående afsnit meddelte forsøg tydeligt viser, at Rivanol virker helbredende på den eksperimentelle musestreptococphlegmone, en lidelse, som både efter *Morgenroth's*, *Schnitzer's*, *Laskownik's* og *Doscocil's* undersøgelser må betragtes som en model af bindevævsphegmonen hos mennesket.

UNDERSØGELSER OVER DE PYOGENE STREPTOCOCCERS CHEMOTHERAPEUTISKE BIOLOGI

*Undersøgelser over virulensforskelligheder hos rivanol-
behandlede streptococcer, stammende fra dyreforsøg.*

Som omtalt foran havde *Morgenroth* og hans elever tidligt været opmærksomme på det ejendommelige forhold, at streptococcerne under indflydelse af de chemotherapeutiske agentia modificeredes, idet de gik over i en »grøn« stamme, der udmærkede sig ved kun i ringe grad — om overhovedet nogen — at være i stand til at fremkalde phlegmone, samt at være i besiddelse af en vis resistens overfor Rivanol. — *Laqueur* (46) i Holland har imidlertid gennem sine foran omtalte forsøg ment at kunne påvise en »Arzneifestigkeit« hos stafylococcer, der var behandlet med Rivanol. — Da spørgsmålet om forandringer hos mikroorganismen og »Arzneifestigkeit« efter min mening var af interesse, har jeg foretaget undersøgelser over dette emne, hvilket jeg nedenfor skal gøre rede for.

Når dette forhold efter min mening er så vigtigt, er grunden den, at man kun kan tale om »Arzneifestigkeit«, tilvænning overfor et chemotherapeutisk middel hos mikroorganismer, hvis de samtidig bevarer alle deres øvrige egenskaber intakte, således at kun den omstændighed, at de kan leve i langt stærkere koncentrationer af det pågældende middel end andre mikroorganismer af samme art, adskiller dem fra disse. — Undergår mikroorganismen imidlertid andre forandringer samtidig med, at de får forøget resistens overfor det chemotherapeutiske agens, drejer det sig ikke om tilvænning, men der er så tale om dybt indgribende modifikationer i mikroorganismernes livsytringer. Blandt sådanne indgribende forandringer i streptococcernes livsytringer tænkte jeg først og fremmest på virulensforandringer, senere

kom hertil, efterhånden som undersøgelserne gik deres gang, andre forandringer, der enten blev undersøgt rent empirisk eller som i et enkelt forhold, der senere nævnes ganske tilfældigt.

Mine første undersøgelser over dette forhold gjaldt dette, om en streptococstamme, der var behandlet een gang in vivo, undergik nogen virulensforandring. Fra blodagarpladerne i et almindeligt 24 timers profylaktisk desinfektionsforsøg blev der foretaget videre dyrkning i 3 tilfælde: Str. 40 c fra den mus, der havde fået 1 ccm Rivanol 1:40000, Str. 40 d fra en kontrolmus (altså en streptococ, der havde gennemgået en musepassage) og Str. 40 e fra en mus, der havde fået 0,5 ccm Rivanolopløsning 1:5000; disse 3 stammer blev nu dyrket i hesteserumbouillon, renheden prøvet på sædvanlig måde, hvorefter der blev gjort virulensindstilling i subcutis muris.

Forsøg 32.

Virulensindstilling af Str. 40 c, 40 d og 40 e; musene dræbte i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Str. 40 c.

32 a.

Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++
0,2 » 1/100 »	+	+++
0,2 » 1/1000 »	+	++
0,2 » 1/10000 »	0	0

Str. 40 d.

32 b.

Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
0,2 ccm 1/10 fortynding	+	(+)
0,2 » 1/100 »	+	+
0,2 » 1/1000 »	+	+++
0,2 » 1/10000 »	0	+++

Str. 40 e.

32 c.

Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++
0,2 » 1/100 »	+	+++
0,2 » 1/1000 »	+	+++
0,2 » 1/10000 »	0	0

Her viste der sig altså ingen forskel i virulensen.

I et forsøg med streptococ 36 a og 36 c, hvor den første stammede fra et profylaktisk forsøg med injektion 0,5 ccm 1:40000 og den anden fra det dyr, hvor der var injiceret 0,5 ccm 1:160000 (begge dyrene var i andet øjemed dræbt efter 3 timers forløb), viste der sig følgende resultat.

Forsøg 33.

Str. 36 a.

33 a.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/100 fortynding	+	+++	+++
2	» » 1/1000 »	+	+++	+++
3	» » 1/10000 »	0	+	+++
4	» » 1/100000 »	+	+++	25 kol.

Str. 36 b.

33 b.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/100 fortynding	+	+++	+++
2	» » 1/1000 »	+	+	+++
3	» » 1/10000 »	+	+++	+++
4	» » 1/100000 »	+	+	+

Her er ingen stamme, der repræsenterer Str. 36 efter en musepassage, men de 2 stammer viser ingen forskel overfor udgangsstammen, prøvet i et virulensindstillingsforsøg 4 dage forinden og 3 uger efter.

Det skal endelig bemærkes, at disse omtalte stammer viste hæmolyse på blodagar og vækst i bouillon ganske som udgangsstammerne.

I et forsøg med Str. 45 blev der dyrket videre fra blodagarkulturen fra mus, behandlet som følger:

45a:	fra en mus, der 3 g. var beh. med 1 ccm. 1:100000 (der fandtes ingen phlegmone)
45b:	— — 2 — — 1 — 1:100000 (— — — —)
45c:	— — 1 — — 1 — 1:100000 (— — — —)

Ligesom udgangsstammen dannede de store, slimede, gennem-sigtige, hæmolytiske kolonier på blodagar og voksede i hesteserumbouillon plumret med bundfald.

Der blev nu gjort virulensindstilling i subcutis muris med 24 timers hesteserumbouillonkultur. Musene dræbte efter 24 timers forløb.

Forsøg 34.

Str. 45 a.

34 a.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	0	2 kolonier
2	» » 1/100 »	0	0
3	» » 1/1000 »	0	0
4	» » 1/10000 »	0	0

Str. 45 b.

34 b.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+ (mg. lille)	4 kolonier
2	» » 1/100 »	0	0
3	» » 1/1000 »	0	0
4	» » 1/10000 »	0	0

Str. 45 c.

34 c.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++
2	» » 1/100 »	+	+++
3	» » 1/1000 »	+	+++
4	» » 1/10000 »	+	+++

Forsøg 35.

Et reagensglasforsøg med Str. 45 og 45 a, 45 b, 45 c foretaget samme dag med 24 timers hesteserumbouillonkultur, fortynding 1/100 og med en tilsat kultur mængde: 1 dråbe, faldt således ud:

24 timers henstand i thermostat ved 37° C, derefter udsæd på blodagarplader, som hensattes ved 37° C i thermostat i 24 timer, derefter aflæsning.

35 a.**Str. 45.**

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	0
2	1 : 20000	»	0
3	1 : 40000	Klar med bundfald	+++
4	1 : 80000	Klar	+++
5	1 : 100000	»	+++
6	1 : 160000	»	—
7	1 : 320000	»	—
8	1 : 640000	»	—
9	1 : 1280000	»	—
10	1 : 2560000	»	—
11	1 : 5120000	»	—
12	Kontrol	Uklar med bundfald	+++

35 b.**Str. 45 a.**

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	2 kolonier
2	1 : 20000	»	3 »
3	1 : 40000	Klar med bundfald	+++
4	1 : 80000	Klar	+++
5	1 : 100000	»	—
6	1 : 160000	»	—
7	1 : 320000	»	—
8	1 : 640000	»	—
9	1 : 1280000	»	—
10	1 : 2560000	»	—
11	1 : 5120000	»	—
12	Kontrol	Uklar med bundfald	+++

35 c.**Str. 45 b.**

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	2 kolonier
2	1 : 20000	»	1 koloni
3	1 : 40000	»	+++
4	1 : 80000	Uklar med bundfald	+++
5	1 : 100000	» » »	+++
6	1 : 160000	» » »	—
7	1 : 320000	» » »	—
8	1 : 640000	» » »	—
9	1 : 1280000	» » »	—
10	1 : 2560000	» » »	—
11	1 : 5120000	» » »	—
12	Kontrol	» » »	+++

*Str. 45 c.**35 d.*

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	0
2	1 : 20000	(Glasset itu, udgår)	—
3	1 : 40000	Klar med bundfald	+++
4	1 : 80000	» » »	+++
5	1 : 100000	» » »	+++
6	1 : 160000	Uklar med bundfald	—
7	1 : 320000	Uklar	—
8	1 : 640000	»	—
9	1 : 1280000	»	—
10	1 : 2560000	»	—
11	1 : 5120000	»	—
12	Kontrol	»	+++

Str. 45 h blev videredyrket fra en mus, der var behandlet med 0,5 ccm Rivanolopl. 1:5000; musen havde levet i 7×24 timer og blev seceret lige efter døden; den havde ikke phlegmone. Str. 45 h voksede i hesteserumbouillon plumret med bundfald og voksede på plodagarpladen med slimede, hæmolytiske kolonier.

Ved virulensindstilling i subcutis muris med 24 timers hesteserumbouillonkultur, hvor musene blev dræbt i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb, viste sig følgende resultat:

Forsøg 36.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/5 fortynding	+	+++
2	0,2 » 1/10 »	+	+++
3	0,2 » 1/100 »	Fundet død 0	++
4	0,2 » 1/1000 »	+	+++
5	0,2 » 1/10000 »	0	0

Jeg skal også her oplyse, at virulensindstillingsforsøg med udgangstreptococcen, Str. 45 før og efter disse forsøg viste phlegmone i fortynding 1/10000.

Ved sammenlignende indstilling mod Rivanol i reagensglas af Str. 45 og 45 h viste sig følgende: Str. 45 og 45 h i 24 timers hesteserumbouillonkultur: fortynding 1/100 — mængde: 1 dråbe. Medium: hesteserumbouillon. — Volumen: 2 ccm.

*Forsøg 37.**Str. 45.**37 a.*

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar	—
2	1: 20000	»	—
3	1: 40000	»	—
4	1: 80000	»	—
5	1: 160000	»	0
6	1: 320000	»	0
7	1: 640000	»	3 kolonier
8	1: 1280000	Klar m. svagt bundfald	++
9	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++

*Str. 45 h.**37 b.*

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar	—
2	1: 20000	»	—
3	1: 40000	»	—
4	1: 80000	»	—
5	1: 160000	»	—
6	1: 320000	»	0
7	1: 640000	»	2 kolonier
8	1: 1280000	»	10 »
9	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++

Naar vi nu ser på forsøg 32 og 33 finder vi ingen forskel. Virulensen hos disse med Rivanol behandlede stammer, ligesom deres vækst på blodagar og i hesteserumbouillon var ganske som hos udgangsstammerne. De følgende forsøg er kun foretaget med Str. 45, der — som jeg flere gange har omtalt — voksede med store, slimede, hæmolytiske kolonier på blodagar. Denne morfologiske egenskab: den slimede vækst, viste sig under visse forhold at kunne forsvinde under indflydelse af Rivanol, og min tanke var da, om ikke denne egenskabs forsvinden kunde tydes som en første karakterforandring, som en overgang til den af Morgenroth og hans elever påviste forandring af hæmolytiske streptococcer til »grønne«, ikke-hæmolytiske streptococcer.

Ser vi nu på forsøg 34 og 35 finder vi hos de 2 stammer, der har været stærkest behandlet med Rivanol en ophævet virulens for phlegmonedannelse hos musen, hvorimod den svagest be-

handlede streptococ (45 c) er i besiddelse af udgangsstammens virulens; i forsøg 35 finder vi de samme streptococcer indstillet mod Rivanol, og der vises her en forøget resistens mod Rivanol hos de 2 stammer, der havde været udsat for den stærkeste påvirkning af Rivanol, idet vi finder enkelte kolonier ved udsæd fra de 2 stærkeste koncentrationer, men vel at mærke uden forandring af disse streptococcers udseende på blodagarpladen eller i hæmolysen. I forsøg 36 og 37 finder vi kun en antydning af virulenssvækkelse og ingen forøget resistens mod Rivanol.

Vi ser altså, at der hos een gang in vivo rivanolbehandlede streptococcer kan fremkomme forandringer i deres livsytringsformer, i disse forsøg givende sig til kende ved svækket virulens (samtidig med at der finder en forøget resistens mod Rivanol sted). Nu kunde man jo indvende, at virulenssvækkelsen skyldes passagen på mus og ikke Rivanolets indflydelse; herimod må jeg sige, at det er en mangeårig erfaring, at streptococcer får forøget virulens, når de gennemgår musepassage, således at man har brugt musepassage som middel til at »opfriske« virulensen hos gamle, virulenssvækkede laboratoriestammer; jeg kan derfor ikke tænke mig, at musepassagen kan fremkalde virulenssvækkelsen, men må tilskrive Rivanolet denne indflydelse; men jeg kunde naturligvis søge at undgå musepassagen og undersøge, om der ikke også hos de kun i reagensglas behandlede streptococcer fremkom forandringer i streptococcernes livsytringer.

UNDERSØGELSER OVER VIRULENSFORSKELLIGHEDER OG RESISTENSFORANDRINGER HOS RIVANOLBEHAND- LEDE STREPTOCOCCER, STAMMENDE FRA REAGENS- GLASFORSØG

Fælles for de i forrige afsnit omtalte stammer er den omstændighed, at de har været påvirket af Rivanol i dyreforsøg. — I de nedenforstående undersøgelser stammer streptocockerne udelukkende fra forsøg, hvor de kun har været under Rivanolbehandling i reagensglas. I nedennævnte Forsøg blev der fra et reagensglasforsøg med Str. 45 mod Rivanol dyrket videre fra blodagarpladen for koncentrationen 1:640000 (kaldet Str. 45 XIII 7) og for koncentrationen 1:1280000 (kaldet Str. 45 XIII 8); på den førstnævnte plade var der 18 kolonier, på den sidste rigeligt (+++). Str. 45 XIII 7 voksede i hesteserumbouillon stærkt plumret med bundfald og dannede på blodagarplade hæmolytiske, slimede, gennemsigtige kolonier. Str. 45 XIII 8 voksede i hesteserumbouillon ubetydeligt plumret med bundfald og dannede på pladen *sarte, fine, tørre, hæmolytiske kolonier*.

Der blev nu gjort virulensindstillingsforsøg med disse 2 stammer, samt udgangsstreptococcen, Str. 45, alle 3 stammer med 24 timers hesteserumbouillonkultur. Musene dræbte i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Forsøg 38.

Str. 45 XIII 7.

38 a.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+ kun lidet udtalt	+++
2	0,2 » 1/100 »	+ » » »	ca. 50 kolonier
3	0,2 » 1/1000 »	0	0
4	0,2 » 1/10000 »	0	0

38 b.**Str. 45 XIII 8.**

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+ } kun lidet	+++
2	0,2 » 1/100 »	+ } udtalt og	+++
3	0,2 » 1/1000 »	+ } aftagende	1 koloni
4	0,2 » 1/10000 »	+ } fra 1 til 4	+++

38 c.**Str. 45.**

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+ meget diffus og udbredt	+++
2	0,2 » 1/100 »	+	+++
3	0,2 » 1/1000 »	+	+++
4	0,2 » 1/10000 »	+	+++

Et reagensglasforsøg mod Rivanol gav følgende resultat:

Forsøg 39.**Str. 45 XIII 7.****39 a.**

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar	—
2	1: 20000	»	—
3	1: 40000	»	—
4	1: 80000	»	0
5	1: 160000	»	0
6	1: 320000	»	0
7	1: 640000	Klar med bundfald	0
8	1: 1280000	»	—
9	1: 2560000	»	—
10	1: 5120000	»	—
11	Kontrol	Plumret med bundfald	+++

39 b.**Str. 45 XIII 8.**

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar	—
2	1: 20000	»	—
3	1: 40000	»	0
4	1: 80000	»	0
5	1: 160000	»	0
6	1: 320000	klar med bundfald	+++
7	1: 640000	»	—
8	1: 1280000	»	—
9	1: 2560000	»	—
10	1: 5120000	»	—
11	Kontrol	Plumret med bundfald	+++

*Str. 45.**39 c.*

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	0
6	1 : 320000	Klar med bundfald	0
7	1 : 640000	»	—
8	1 : 1280000	»	—
9	1 : 2560000	»	—
10	1 : 5120000	»	—
11	Kontrol	Plumret med bundfald	+++

I et andet Forsøg prøvede jeg Str. 45 XIV 8; denne stammede fra en Rivanolkoncentration 1:1280000, hvor den havde været dyrket i 24 timer. Direkte fra denne 24 timers hesteserumbouillon-Rivanolkultur gjorde jeg derefter et virulensindstillingsforsøg:

Musene dræbte efter 24 timers forløb i diagnostisk øjemed.

*Forsøg 40.**Str. 45 XIV 8.**40 a.*

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	} kun lidet } udtalt og } aftagende } fra 1 til 4 1 koloni
2	0,2 » 1/100 »	+	
3	0,2 » 1/1000 »	+	
4	0,2 » 1/10000 »	+	

*Str. 45.**40 b.*

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	} alle meget } store og } diffuse ++++
2	0,2 » 1/100 »	+	
3	0,2 » 1/1000 »	+	
4	0,2 » 1/10000 »	+	

I et reagensglasforsøg blev derefter gjort indstilling mod Rivanol på sædvanlig måde.

*Forsøg 41.**Str. 45 XIV 8.**41 a.*

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	0
5	1 : 160000	Klar med bundfald	+++
6	1 : 320000	Klar	+++
7	1 : 640000	»	—
8	1 : 1280000	Plumret m. bundfald	—
9	1 : 2560000	»	—
10	1 : 5120000	»	—
11	Kontrol	»	+++

*Str. 45.**41 b.*

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	0
6	1 : 320000	Klar med bundfald	0
7	1 : 640000	»	3 kolonier
8	1 : 1280000	»	+
9	1 : 2560000	»	++
10	1 : 5120000	»	+++
11	Kontrol	Plumret med bundfald	+++

Som flere gange nævnt i det tidligere, udmærkede Str. 45 sig ved på blodagarplader at vokse med store, slimede, hæmolytiske kolonier. Nu havde det vist sig i et reagensglasforsøg med Rivanol, at der ved udsæd på blodagar fra det glas, der havde koncentrationen 1:2560000, kom hæmolytiske kolonier, der ikke var slimede, men velisolerede og tørre — den kaldtes Str. 45 n 9 og blev dyrket videre herfra i hesteserumbouillon; imidlertid, ved den næste udsæd på blodagar kom der kun slimede kolonier; på den oprindelige blodagarplade viste der sig dagen efter det første eftersyn 2 slimede kolonier. Der blev nu udsået fra disse 2, samt igen fra de »tørre kolonier« i hesteserumbouillon, hvor der i

glasset fra de slimede (Str. 45 n 9 II) var plumret vækst med bundfald, hvorimod der i glasset fra de tørre (Str. 45 n 9 I) var klart med bundfald. Ved den påfølgende udsæd viste der sig fra Str. 45 n 9 I kun ganske få slimede kolonier, resten »tørre«, der alle var hæmolytiske; fra Str. 45 n 9 II viste der sig mest tørre, men mange slimede kolonier, og i en fornyet turnus viste der sig et par dage efter fra begge stammer lige mange slimede og tørre kolonier. Et virulensindstillingsforsøg med Str. 45 n 9 lige efter at den var konstateret, mislykkedes, fordi musene var så små, at de bogstaveligt døde mellem hænderne på mig, dels under mærkningen, dels kort efter injektionen. Efter et par dages yderligere forløb kunde der kun dyrkes slimede kolonier.

Der blev gjort indstilling mod Rivanol i reagensglasforsøg, der viste følgende resultat:

Forsøg 42.

Str. 45 n 9 I.

a.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 80000	Klar	0
2	1: 160000	Klar med bundfald	+++
3	1: 320000	Klar	+++
4	1: 640000	»	+++
5	1: 1280000	»	+++
6	1: 2560000	»	+++
7	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++

hæmolytiske

b.

Str. 45 n 9 II.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 80000	Klar	0
2	1: 160000	Klar med bundfald	+++
3	1: 320000	»	+++
4	1: 640000	»	+++
5	1: 1280000	»	+++
6	1: 2560000	»	+++
7	Kontrol	»	+++

hæmolytiske

I et fornyet virulensindstillingsforsøg med Str. 45 n 9 (men altså først efter at de alle var blevet slimede) viste følgende forhold:

Forsøg 43.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++
2	0,2 » 1/100 »	+	+++
3	0,2 » 1/1000 »	+	+++
4	0,2 » 1/10000 »	+	+++

Direkte fra Rivanol-hesteserumbouillonkultur (1:2560000) blev Str. 45 n 9 instillet mod Rivanol efter at være fortyndet 1/100 og tilsat Rivanolglassene i mængde: 1 dråbe.

Forsøg 44.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 320000	Klar med bundfald	+++
2	1: 640000	»	+++
3	1: 1280000	»	+++
4	1: 2560000	»	+++
5	1: 5120000	»	+++
6	1:10240000	»	+++
7	1:20480000	»	+++
8	1:40960000	»	+++
9	Kontrol	»	+++

alle hæmolytiske,
kolonierne ikke
slimede

Vi ser af disse forsøg, at der hos streptococcer, som i reagensglas har været under paavirkning af Rivanol i sådanne koncentrationer, der ikke har kunnet fremkalde drab, kan fremdeles forandringer i virulens, Rivanolresistens og tab af streptococcens slimproducerende evne.

I forsøg 38 og 39 finder vi hos den ene stamme (Str. 45 XIII 7, forsøg 38 a) en vel udtalt virulenssvækkelse, men ingen forøget Rivanolresistens (forsøg 39 a). Den anden stamme (Str. 45 XIII 8, forsøg 38 b) viser en antydning af virulenssvækkelse, idet der vel fandtes phlegmone i de 4 anvendte koncentrationer, men phlegmonerne var lidet udtalte og aftog i størrelse fra den stærkeste til den svageste koncentration, i modsætning til forholdene hos udgangsstreptococcen (Str. 45, forsøg 38 c), hvor man finder store phlegmoner for alle koncentrationerne. Derimod viste Str. 45 XIII 8 en forøget resistens over for Rivanol (forsøg 39 b).

I forsøg 40 og 41 er forsøgsanordningen lidt varieret, idet den i disse forsøg undersøgte stamme (Str. 45 XIV 8) er taget

direkte fra en 24 timers Rivanol-hesteserumbouillonkultur (Rivanolkoncentration 1:1280000) med undgåelse af dyrkning på Rivanolfrie substrater. Vi finder i forsøg 40 a virulenssvækkelse i forhold til udgangsstreptococcen (Str. 45, forsøg 40 b) samt en forøget Rivanolresistens (forsøg 41 a) i forhold til udgangsstreptococcen (forsøg 41 b).

Pag. 74 er omtalt, at Str. 45 XIII 8, der stammede fra den slimede Str. 45, der i 24 timer i reagensglas har været påvirket af en Rivanolkoncentration 1:1280000, på blodagar voksede med fine, sarte, ikke slimede, »tørre« hæmolytiske kolonier, samt at den pag. 77 nævnte Str. 45 n 9, der stammede fra et in vitro forsøg på samme måde (kun var Rivanolkoncentrationen her 1:2560000) ligeledes en kort tid viste sig ikke slimede kolonier. Disse ikke slimede kolonier viste ved dyrkning i hesteserumbouillon også en forskel fra udgangsstreptococcen (Str. 45), idet de ikke slimede efterkommere voksede klart med bundfald, hvorimod Str. 45 voksede med stærk plumring og bundfald. Ved fortsat dyrkning slog de ikke slimede former ret hurtigt tilbage i de slimede former, og det lykkedes ikke paa grund af uheld ved forsøgene at påvise nogen relation mellem virulens, Rivanolresistens og tab af slimproducerende evne (forsøg 42, 43, 44).

Det hurtige tilbageslag i slimede former hos de ikke slimede former var vel kedeligt set fra et forsøgsteknisk synspunkt; på den anden side må dog ikke overses, at dette tilbageslag har en vis betydning, idet tilbageslaget virker som garanti for, at det ikke drejer sig om forureninger eller forvekslinger; men at det virkelig er en forandring hos den slimproducerende streptococ, ytrende sig ved tab af slimproducerende evne. Denne evne genvindes efter ret få dyrkninger i Rivanolfrit næringssubstrat, efter et forudgående stadium, hvor man finder begge former i samme kultur. Forholdet har et analogon i de af *Morgenroth & Schnitzer* iagttagne tab af hæmolyse og genvinding af hæmolyse.

Taget som helhed giver de i dette afsnit nævnte forsøg et indtryk af, at Rivanol i meget svage koncentrationer er i stand til at fremkalde nogle af de forandringer, som *Morgenroth & Schnitzer* havde set hos de eksperimentelt opståede ikke-hæmolytiske streptococcer, men de i mine forsøg påviste ændringer var ikke ledsaget af hæmolysetab; derimod havde jeg set et lignende forhold: tab af slimproducerende evne.

UNDERSØGELSER OVER VIRULENSFORSKELLIGHEDER OG RESISTENSFORANDRINGER HOS STREPTOCOCCER, DER IN VIVO OG IN VITRO HAR VÆRET BEHANDLET MED RIVANOL

I de foregående afsnit var der som nævnt kun gjort undersøgelser over streptococcer, der var behandlet med Rivanol enten i dyreforsøg eller i reagensglasforsøg. Undersøgelserne i dette afsnit vedrører streptococcer, som har været under indflydelse af Rivanol i dyreforsøg og i reagensglasforsøg. De i foregående afsnit omtalte forsøg havde vist mig, at forandringer i streptococcernes livsytringer indtrådte, men sådanne forandringer, som *Morgenroths* og hans medarbejdere konstant havde kunnet finde ved at behandle streptococcerne med Rivanolblod (overgang af hæmolytiske, Rivanol-følsomme, virulente streptococcer til ikke-hæmolytiske, Rivanol-resistente, avirulente (hypovirulente) streptococcer) havde jeg ikke kunnet påvise. Min tanke var nu den, om man ikke ved fortsat behandling med Rivanol i dyreforsøg og reagensglasforsøg kunde frembringe denne forandring. Jeg havde, som nævnt i foregående afsnit kunnet konstatere en forsvinden af slimdannende evne hos den med denne funktion udstyrede streptococ 45; den slimdannende evne kunde ved dyrkning i Rivanol-frit medium spontant vende tilbage, således at dette frembød analoge forhold med tab af hæmolyse og spontan genoptræden af hæmolyse.

Enhver forandring, der kunde konstateres hos streptococcerne under Rivanols indflydelse, vilde efter min mening tyde på, at Rivanol angreb streptococcerne direkte og støtte *Morgenroths* og hans medarbejders resultater. Når dette lå mig så meget på sinde, var grunden den, at man med Rivanol var nået til det hidtil bedste chemotherapeuticum overfor streptococlidelser, idet det efter klinikens erfaringer tåltet langt bedre end chinineri-

vaterne, og der var for mig ingen tvivl om, at et sikkert chemotherapeuticum vilde betyde meget som profylaktikum ved læsioner, hvor man kunde vente infektion.

Da jeg nu på dette tidspunkt kun havde een slimet streptococ til rådighed, anså jeg det for berettiget at underkaste den en nærmere undersøgelse, hvorfor mange af forsøgene kun drejer sig om streptococ 45 og dens Rivanol-behandlede efterkommere.

En anden af Str. 45's efterkommere var Str. 45 VII. 10; den stammede fra et af de foregående overlevelsesforsøg; musen var inficeret med fortynding 1/5 og behandlet med 0,5 ccm af Rivanolkoncentration 1:1000 og havde derefter levet i 30×24 timer. Ved sektionen var der ingen phlegmone, men på blodagarpladen (+++) ren vækst af Str. 45; på blodagar viste den slimede, hæmolytiske kolonier og i hesteserumbouillon plumret vækst med bundfald.

Den blev nu indstillet mod Rivanol i reagensglasforsøg i en mængde af 1 dråbe af fortyndingen 1/100 til hvert glas.

Forsøg 45.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar	—
2	1: 20000	»	—
3	1: 40000	»	—
4	1: 80000	»	—
5	1: 160000	»	—
6	1: 320000	»	—
7	1: 640000	»	—
8	1: 1280000	»	2 kol. slimede, hæmo-
9	1: 2560000	»	22 » lytiske
10	1: 5120000	Klar med bundfald	+++ ikke slimede,
11	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++ tørre, hæmolyt.

Virulensindstillingsforsøg i subcutis muris på sædvanlig måde, hvor dyrene dræbtes i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb, viste følgende:

Forsøg 46.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm af fort. 1/10	+	+++
2	0,2 » » » 1/100	+	+++
3	0,2 » » » 1/1000	+	+++
4	0,2 » » » 1/10000	+	+++

Jeg mente nu, at det ogsaa kunde have sin interesse at se om der var nogen forskel, hvis man indstillede Str. 45 VII. 10 mod Rivanol i dyreforsøg og til sammenligning gjorde jeg et forsøg med Str. 45.

Forsøg 47.

Indstilling af Str. 45 og Str. 45 VII. 10 mod Rivanol i subcutant, profylaktisk desinfektionsforsøg. Musene inficeres med 0,2 ccm af 1/100 fortynding af en 24 timers hesteserumbouillonkultur. Musene dræbtes i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Str. 45.

a.

1 ccm af Rivanol-		Phlegmone	Udsæd på blodagar	
Nr.	koncentration			
1	1 : 10000	0	0	
2	1 : 20000	0	0	
3	1 : 40000	0	++	} alle slimede, hæmolytiske
4	1 : 80000	0	+++	
5	1 : 160000	0	+++	
8	} Kontrolldyr	+	+++	
6		+	+++	
7		+	+++	

Str. 45 VII. 10.

b.

1 ccm af Rivanol-		Phlegmone	Udsæd på blodagar	
Nr.	koncentration			
1	1 : 10000	0	+++	} hæmolytiske, slimede
2	1 : 20000	0	+(+)	
3	1 : 40000	0	+(+)	
4	1 : 80000	0	++	
5	1 : 160000	0 (fundet død)	+++	
6	} Kontrolldyr	+	+++	
7		0 (fundet død)	+++	
8		0 »	+++	

Fra Blodagarpladen fra mus nr. 4 i begge forsøg blev der nu dyrket videre; fra Str. 45 VII. 10 nr. 4 (forsøg b) kaldes den for fremtiden B 25 og fra Str. 45, Str. B 27 (forsøg a). Begge voksede de i hesteserumbouillon plumret med bundfald og på

blodagarplader voksede de slimet med hæmolyse; disse 2 stammer blev nu indstillet mod Rivanol i reagensglasforsøg i mængde: 1 dråbe af fortynding 1/100 af 24 timers hesteserumbouillonkultur.

Forsøg 48.

Str. B 25.

a.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	—
7	1 : 640000	»	0
8	1 : 1280000	»	++
9	1 : 2560000	Klar med bundfald	+++
10	1 : 5120000	Plumret m. bundfald	+++
11	Kontrol	»	+++

} ikke slimede,
hæmolytiske

Str. B 27.

b.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	—
7	1 : 640000	»	0
8	1 : 1280000	»	0
9	1 : 2560000	Klar med bundfald	+++
10	1 : 5120000	Plumret m. bundfald	+++
11	Kontrol	»	+++

} slimede,
hæmolytiske

Fra den første bevoksede plade i disse forsøg, altså nr. 8 hos Str. B 25 (a) og nr. 9 hos Str. B 27 (b), dyrkedes videre på sædvanlig måde, den første kaldtes B 37, den sidste B 39. — I hesteserumbouillon voksede B 37 meget svagt plumret (næsten klart) med bundfald; B 39 voksede plumret med bundfald; på blodagar voksede B 37 med fine, sarte, ikke slimede, svagt hæmolytiske kolonier, B 39 med store, slimede, hæmolytiske kolonier. —

Med B 37 og B 39 blev der nu gjort virulensindstilling i subcutis abdominis hos mus, der dræbtes i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Forsøg 49.

Str. B 37.

a.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	0	+ (fine, sarte, ikke slimede, hæmolytiske kolonier og 3 slimede)
2	0,2 » 1/100 »	+ små	+++ (fine, sarte, ikke slimede, hæmolytiske)
3	0,2 » 1/1000 »	+ små	Forurenat
4	0,2 » 1/10000 »	0	0

Str. B 39.

b.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++
2	0,2 » 1/100 »	+	+++
3	0,2 » 1/1000 »	+	+++
4	0,2 » 1/10000 »	+	+++

(slimede, store, hæmolytiske)

Endelig gjorde jeg indstilling mod Rivanol på sædvanlig måde.

Forsøg 50.

Str. B 37.

a.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	0
5	1 : 160000	»	0
6	1 : 320000	Klar med bundfald	+++
7	1 : 640000	»	+++
8	1 : 1280000	»	+++
9	1 : 2560000	»	+++
10	1 : 5120000	»	+++
11	Kontrol	»	+++

Fine, sarte, ikke slimede, hæmolytiske kolonier

Str. B 39.

b.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	0
7	1 : 640000	»	0
8	1 : 1280000	Klar med bundfald	++ (forurennet)
9	1 : 2560000	Klar	++ »
10	1 : 5120000	Klar med bundfald	+++ (slimede, store, hæmolytiske kolonier)
11	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++

Hos Str. 45 VII. 10 viste der sig i forsøg 45 en ejendommelighed, idet der fra kontrolglasset og den laveste koncentration fandtes ikke-slimede kolonier, hvorimod der i de 2 næste koncentrationer kun fandtes slimede kolonier; i et virulensindstillingsforsøg fandtes ingen virulenssvækkelse. I et profylaktisk subcutant desinfektionsforsøg (nr. 47) viste der sig en forøget resistens mod Rivanol, i sammenligning med udgangsstreptococen, idet der med denne fandtes fuldkommen sterilisering i de 2 stærkeste koncentrationer, hvorimod der hos Str. 45 VII. 10 fandtes stærk vækst ved udsæd på blodagar fra subcutanvævet. — Hos ingen af de behandlede dyr fandtes phlegmone.

Med dette sammenlignende desinfektionsforsøg som udgangsforsøg, dyrkes der nu videre fra den behandlede udgangsstreptococ (Str. 45) og Str. 45 VII. 10, som skildret pag. 83. — I forsøg 48, 49 og 50 ser vi nu, at der kommer virulenssvækkelse, antydning af forøget resistens mod Rivanol samt i stor udstrækning tab af slimet vækst på blodagar hos efterkommere af Str. 45 VII. 10, hvorimod efterkommere af Str. 45 bevarer virulensen, følsomheden mod Rivanol og den slimede vækst på blodagar uforandret.

Efter at have dyrket Str. B 37 i ca. 3 uger på sædvanlig måde skiftevis i hesteserumbouillon og blodagar, gentog jeg forsøget 49 og 50, men varierede det lidt, idet jeg tillige undersøgte, hvorledes det gik, når man kun lod Rivanol indvirke i 2 timer.

Min hensigt hermed var at se, om der måske efter dette korte tidsrums forløb kunde iagttages forandringer; var dette tilfældet, kunde man måske tydeligere afgøre, om de iagttagne forandringer kunde tydes som hørende ind under chemoflexionsprocessen og altsaa være en reaktion fra streptococcernes side mod det direkte angribende chemotherapeuticum.

Forsøg 51.

Indstilling af Str. B 37 og Str. 45 mod Rivanol i reagensglas. Sædvanlige forsøgsbetingelser.

Str. B 37.

a.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene eft. 24 timers ophold i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar eft. 2 timers ophold i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar eft. 24 timers ophold i thermostat
1	1: 10000	Klar	0	—
2	1: 20000	»	0	—
3	1: 40000	»	+(a)	fine, sarte, ikke sli- mede, hæmoly- tiske ko- lonier 30 kolonier (b) +++
4	1: 80000	»	++	
5	1: 160000	»	++	
6	1: 320000	Klar m. bundfald	++	
7	1: 640000	»	—	fine, sarte, ikke sli- mede, hæmoly- tiske ko- lonier +++
8	1:1280000	»	—	
9	1:2560000	»	—	
10	1:5120000	»	—	
11	Kontrol	»	++ som ovenf.	

Str. 45.

b.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene eft. 24 timers ophold i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar eft. 2 timers ophold i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar eft. 24 timers ophold i thermostat
1	1: 10000	Klar	0	—
2	1: 20000	»	1 kol. (c)	—
3	1: 40000	»	1 kol.	—
4	1: 80000	»	23 »	—
5	1: 160000	»	30 »	0
6	1: 320000	»	50 »	0

Rivanol- koncen- Nr. tration	Vækst i glassene eft. 24 timers op- hold i thermo- stat	Vækst ved udsæd på blodagar eft. 2 timers ophold i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar eft. 24 timers ophold i thermostat	
7 1: 640000	Klar m. bundfald	—	++ (d)	} fine, sarte, ikke sli- mede, hæmoly- tiske ko- lonier
8 1:1280000	»	—	+++	
9 1:2560000	»	—	+++	
10 1:5120000	Plumret	--	+++	dels sli- mede, dels ikke sli- mede, hæ- molytiske kolonier
11 Kontrol	Plumret m. bundf.	+++ som ovenf.	+++	slimede, hæmolytiske kolonier

Et virulensindstillingsforsøg faldt således ud:

Forsøg 52.

Str. B 37.

a.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	} hæmolyti- ske, fine, sarte, ikke slimede ko- lonier
2	0,2 » 1/100 »	+ lille	
3	0,2 » 1/1000 »	0	
4	0,2 » 1/10000 »	0	5 hæmolytiske, slimede kol.
5	0,2 » 1/100000 »	0	0

Str. 45.

b.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	} slimede, hæmolyti- ske kolonier
2	0,2 » 1/100 »	+	
3	0,2 » 1/1000 »	+	
4	0,2 » 1/10000 »	+	
5	0,2 » 1/100000 »	+	

Vi ser af disse forsøg, at Str. B 37 har bevaret sit ikke slimede ydre, sin virulenssvækkelse og sin Rivanol-resistens gennem 3 uger. — Denne resistens er tilstede både efter 2 timer og efter 24 timers forløb. I forsøg 51 b ser vi, at Str. 45 går over i ikke slimet form efter 24 timers forløb, hvorimod der efter 2 timers forløb ikke er iagttaget nogen forandring af den.

Fra de 4 blodagarplader i forsøg 51, hvor der viste sig vækst fra den stærkeste koncentration, blev der foretaget videre dyrkning. De er i forsøget mærket med a, b, c og d.

- a kaldtes B 573 og voksede i hesteserum svagt plumret (næsten klart) med bundfald og på blodagar med fine, sarte, hæmolytiske, ikke slimede kolonier.
- b kaldtes B 57, den voksede i hesteserumbouillon klart med bundfald og på blodagar med fine, sarte, hæmolytiske kolonier, som ikke er slimede.
- c kaldtes B 592, voksede stærkt plumret med bundfald i hesteserumbouillon og på blodagar med slimede, hæmolytiske kolonier.
- d kaldtes B 59, den voksede klart med bundfald i hesteserumbouillon og på blodagar overvejende med ikke slimede, hæmolytiske, fine, sarte kolonier, dels med enkelte slimede, hæmolytiske kolonier.

Jeg gjorde nu med Str. B 573 og B 592 indstilling mod Rivanol i reagensglas paa sædvanlig maade som i forsøg 51.

Forsøg 53.

Str. B 573.

a.

	Rivanol- koncen- tration	Vækst i glassene eft. 24 timers op- hold i thermo- stat	Vækst ved udsæd på blodagar eft. 2 timers ophold i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar eft. 24 timers ophold i thermostat
Nr.				
1	1: 10000	Klar	0	—
2	1: 20000	»	0	—
3	1: 40000	»	++	fine, sarte, ikke sli- mede, hæmoly- tiske ko- lonier
4	1: 80000	»	++	
5	1: 160000	»	++	
6	1: 320000	Klar m. bundfald	++	
				+++

Rivanol-koncen- Nr. tration	Vækst i glassene eft. 24 timers op- hold i thermo- stat	Vækst ved udsæd på blodagar eft. 2 timers ophold i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar eft. 24 timers ophold i thermostat	
7 1: 640000	Klar m. bundfald	—	+++	} fine, sarte, ikke sli- mede, hæmoly- tiske ko- lonier
8 1:1280000	»	—	+++	
9 1:2560000	»	—	+++	
10 1:5120000	»	—	+++	
11 Kontrol	»	++ som ovenf.	+++	

*Forsøg 53.**b.**Str. B 592.*

Rivanol-koncen- Nr. tration	Vækst i glassene eft. 24 timers op- hold i thermo- stat	Vækst ved udsæd på blodagar eft. 2 timers ophold i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar eft. 24 timers ophold i thermostat	
1 1: 10000	Klar	0	—	
2 1: 20000	»	0	—	
3 1: 40000	»	+	} slimede, hæmo- lytiske kolonier	—
4 1: 80000	»	+		—
5 1: 160000	»	6 kolonier	—	—
6 1: 320000	»	+	—	—
7 1: 640000	»	—	—	—
8 1:1280000	»	—	+++	ikke slime- de hæmo- lyt. kol.
9 1:2560000	»	—	+++	} slimede, hæmo- lytiske kolonier
10 1:5120000	Plumret m. bundfald	—	+++	
11 Kontrol	»	++ som ovenf.	+++	

Et virulensindstillingsforsøg med de samme streptococcer tog sig således ud:

*Forsøg 54.**a.**Str. B 573.*

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar	
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++	fine, sarte, ikke sli- mede, hæ- molytiske kolonier

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
2	0,2 ccm 1/100 fortynding	+ lille	+++ dels sli- mede, dels ikke sli- mede, fine, sarte, hæ- molytiske kolonier
3	0,2 » 1/1000 »	0	30 slimede, hæmolytiske kol.
4	0,2 » 1/10000 »	0	0
5	0,2 » 1/100000 »	0	0

*Str. B 592.**b.*

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++
2	0,2 » 1/100 »	+	+++
3	0,2 » 1/1000 »	+	+++
4	0,2 » 1/10000 »	+	+++
5	0,2 » 1/100000 »	+	+++

store,
udbredte

Alle sli-
mede, hæ-
molytiske
kolonier

Med Str. B 57 og B 59 blev der gjort indstilling mod Rivanol i reagensglas på sædvanlig måde:

*Forsøg 55.**Str. B 57.**a.*

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	0
4	1 : 80000	»	0
5	1 : 160000	Klar med bundfald	+++
6	1 : 320000	»	+++
7	1 : 640000	Plumret m. bundfald	+++
8	1 : 1280000	»	+++
9	1 : 2560000	»	+++
10	1 : 5120000	»	+++
11	Kontrol	»	+++

fine, sarte,
ikke sli-
mede,
overvejende
ikke hæmo-
lytiske kol.

b.

Str. B 59.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	0
4	1 : 80000	»	0
5	1 : 160000	Klar med bundfald	+++
6	1 : 320000	»	+++
7	1 : 640000	»	+++
8	1 : 1280000	»	+++
9	1 : 2560000	»	+++
10	1 : 5120000	»	+++
11	Kontrol	»	+++

hæmolytiske, forurenede kolonier

Et virulensindstillingsforsøg med disse to stammer faldt således ud:

Forsøg 56.

Str. B 57.

a.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	0 (fundet død)	++
2	0,2 » 1/100 »	0	(+)
3	0,2 » 1/1000 »	0	0
4	0,2 » 1/10000 »	0	0
5	0,2 » 1/100000 »	0	0

fine, sarte, svagt hæmolytiske og mange ikke hæmolytiske

Str. B 59.

b.

1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++
2	0,2 » 1/100 »	+	+++
3	0,2 » 1/1000 »	0	+(+)
4	0,2 » 1/10000 »	0	++
5	0,2 » 1/100000 »	0	++

fine, sarte, ikke slime- de, hæmolytiske kol.

de fleste slime- mede, hæmolytiske, enkelte som de 3 fore- gaaende

I forsøg 53 og 54, hvor vi har at gøre med streptococstammer, der kun har været 2 timer under Rivanol-påvirkning, finder vi ikke nogen tydelig forskel, idet de 2 stammer hver for sig i alt væsentligst har udgangsstreptococcens egenskaber. Derimod finder vi i forsøg 55 og 56, hvor de 2 stammer har været 24 timer under Rivanol-indflydelse, at den allerede forandrede Str. B 37 som Str. B 57 fuldstændigt har mistet virulensen, og at Str. 45's direkte efterkommer Str. B 59 er blevet ret stærkt svækket i sin virulens, samtidig med at dens slimdannende evne er gået tabt og dens Rivanol-resistens er øget. Ser vi yderligere lidt nærmere på forsøg 56 b finder vi, at der fra subcutantvævet hos de mus, der er inficeret med de største mængder findes udelukkende ikke-slimede streptococcer; hos de mus, der har fået de svageste infektionsmængder, er der for det første ingen phlegmone, for det andet overvejende vækst af slimede streptococcer, idet der kun findes enkelte ikke slimede kolonier; dette tyder på, at genvindelse af tidligere egenskaber ikke sker samtidigt og at gengivelsen af virulens er en egenskab, der sidst genvindes.

Som man vil se, kom der i forsøg 55 og 56 tab af hæmolyse i en del af de kolonier, der stammede fra Str. B 57 og B 59. Der blev i begge tilfælde foretaget videre dyrkning; men allerede efter den første udsæd i hesteserumbouillon viste der sig ved den påfølgende udsæd på blodagar atter hæmolyse i alle kolonierne, således at fænomenet var af rent forbigående art (et forhold, som jeg senere skal komme tilbage til).

I forsøg 52 pag. 88 slog Str. B 37 på blodagarplade Nr. 4 tilbage i den slimede form. For at undersøge om det var en »restitutio ad integrum«, dyrkede jeg den videre under navn af Str. B 61.

Den blev indstillet med Rivanol i reagensglas på sædvanlig måde:

Forsøg 57.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar	—
2	1: 20000	»	—
3	1: 40000	»	—
4	1: 80000	»	—
5	1: 160000	»	—

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
6	1 : 320000	»	—
7	1 : 640000	»	—
8	1 : 1280000	»	0
9	1 : 2560000	Plumret m. bundfald	+++ slimede, hæmolyt. kolonier samt forurening
10	1 : 5120000	»	+++ } slimede,
11	Kontrol	»	+++ } hæmolytiske kolonier

Et virulensindstillingsforsøg i subcutis muris viste nedenfor angivne resultat:

Forsøg 58.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++
2	0,2 » 1/100 »	+	+++
3	0,2 » 1/1000 »	0	+++
4	0,2 » 1/10000 »	0 (fundet død)	+++
5	0,2 » 1/100000 »	0	+++

Vi ser altsaa det forhold, at selvom den omtalte streptococ tilsyneladende går over i sin gamle form morfologisk set, så genvinder den ikke alle sine egenskaber dermed, men som vi ser, er dens virulens ikke så høj som udgangsstreptococcens. Vi genfinder altså her det samme forhold, som vi fandt i forsøg 56 b, og som er omtalt pag. 93.

For nu yderligere at sammenligne Str. B 37 med udgangsstreptococcen, Str. 45, foretog jeg et sammenlignende profylaktisk desinfektionsforsøg, hvor musene blev inficeret med 0,2 ccm 1/10 fortynding af 24 timers hesteserumbouillonkultur og efter behandling med 1 ccm af nedennævnte Rivanolkoncentration blev dræbte i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Forsøg 59.

a.

Str. B 37.

Nr.	Rivanolkoncentration	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	0	0
2	1 : 20000	0	0
3	1 : 40000	0	+
4	1 : 80000	+	++

} fine, sarte, ikke slimede, hæmolytiske

Nr.	Rivanolkoncentration	Phlegmone	Udsæd på blodagar
5	1 : 160000	+	+ dels som 3 og 4, dels slimede
6 } 7 } 8 }	Kontroldyr	+ + +	+++ } for største de- +++ } len som 3 og 4, +++ } enkelte store, slimede

*Str. 45.**b.*

Nr.	Rivanolkoncentration	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	0	0
2	1 : 20000	0	+
3	1 : 40000	0	+
4	1 : 80000	+	+++
5	1 : 160000	+	+++
6 } 7 } 8 }	Kontroldyr	0 (fundet død) + +	+++ } +++ } +++ } samt for- urenet

Ser vi nu på forsøg 51 og 52 finder man, at Str. B 37 viser en forøget resistens mod Rivanol; denne resistensforøgelse lader sig allerede konstatere efter 2 timers forløb; i de 2 første glas (koncentrationerne 1:10000 og 1:20000) viser Str. B 37 ganske vist fuldstændig sterilisation, hvorimod Str. 45 i glas nr. 2 viser vækst af een koloni, hvilket imidlertid må anses for praktisk talt sterilitet; derefter viser der sig imidlertid en stor forskel i Str. B 37, der har væksten + og ++, hvorimod Str. 45 kun viser vækst indtil +, selv i koncentrationen :1640000. — Efter 24 timers forløb viser Str. B 37 sig også mere resistent end Str. 45 mod Rivanol. — I forsøg nr. 52 viser Str. B 37 en udtalt virulenssvækkelse.

De fra forsøg 51 videregdyrkede ætlinge af Str. B 37 og Str. 45 viser samme forhold: større resistens mod Rivanol og mindre virulens hos ætlingen af Str. B 37 i sammenligning med Str. 45's efterkommere.

Som ovenfor omtalt optræder der i forsøg 55a og 56a ikke hæmolytiske former hos ætlinge af Str. B 37; et fænomen som i dette tilfælde er af rent forbigående art.

I forsøg 52a og 54a indtræder der et tilbageslag i slimet, hæmolytisk form af de hidtil ikke slimede, hæmolytiske Str. B 37

og Str. B 573; et sådant tilbageslag må betragtes som et yderligere bevis for, at det ikke har drejet sig om forureninger.

Forsøg 57, 58 og 59 viser, at resistensforøgelsen mod Rivanol er gået tabt, samtidig med at Str. B 37 går over i slimet form; derimod er virulenssvækkelsen stadig udtalt.

I forsøg 59a dyrkede jeg videre på sædvanlig måde fra blod-agarpladen nr. 5, idet jeg kun dyrkede fra de fine, sarte, ikke slimede kolonier. Den kaldtes Str. B 75 og voksede i hesteserumbouillon plumret med bundfald, og på blodagar voksede den med fine, sarte, ikke slimede, hæmolytiske kolonier. Med denne som udgangspunkt vil jeg her gøre rede for undersøgelser, som jeg havde foretaget både i foregående og følgende forsøg, parallelt med undersøgelser over væksten i hesteserumbouillon, blodagar, resistens overfor Rivanol og virulensen. Det drejer sig om morfologiske undersøgelser over de pågældende streptococcer, idet jeg mente, at man måske ved mikroskopi af direkte og gramfarvet præparat af væksten i hesteserumbouillon kunde opdage en sammenhæng mellem udseende, hæmolysetab, tab af slimdannende evne og andre biologiske forandringer. På dr. Ørskovs tilskyndelse kom hertil yderligere undersøgelser af kolonierne på tynde agarplader, hvor jeg fulgte den af Ørskov angivne teknik (47), at foretage spredning på agarpladen og efter 24 timers vækst at undersøge de enkelte kolonier ved direkte mikroskopi; agarpladerne var tynde og meget klare. Når man havde udvalgt sig en gruppe kolonier, udskar man det pågældende stykke ved hjælp af en steril kniv af agarpladen; denne udskæring måtte foretages med en vis forsigtighed, så at man ikke kom til at trykke agarmassen, hvorved koloniernes udseende og form let kunde ændres. Det udskårne stykke, der af ovennævnte grund var skråt afskåret i sin ene ende, og som af praktiske grunde havde 4-kantet form, så at det kunde anbringes på et velrenset tyndt objektglas, blev nu taget op af skålen og lagt oven på objektglasset, hvorefter man iagttog det med tørlinser og afblændet lys. Mikroskoperingen af direkte præparat fra væksten i hesteserumbouillon og de gramfarvede præparater skulde dels sikre, at kulturerne var rene, dels vilde jeg se, om der kunde påvises nogen forandring af kædernes længde og form under indvirkning af Rivanol; disse sidste undersøgelser førte, hvad

man måske også på forhånd kunde vente, ikke til noget; kædernes længde og slyngninger varierede uafhængigt af Rivanolets påvirkning.

Ved den direkte mikroskopi af kolonierne på agarpladen, kunde man se flere former: den ene form viste skarptrandede kolonier, uden kokarde, med fine coccer i små kæder. Udtrykket kokarde betyder, at det centrale parti i kolonien er fortættet og derfor giver et mere eller mindre mørkt billede, der kontrasterer mod de mere perifere partier; på blodagar vistes samtidig stærk hæmolyse, Str. 45 viste sig med skarptrandede kolonier, fine coccer i korte kæder og ingen kokarde, hvorimod den i forsøg 59 viste sig skarptrandet med stærkt udtalt kokardedannelse og fine coccer i korte kæder. I forsøg 59 viste mikroskopi af agarpladerne fra mus nr. 3 uregelmæssige kolonier med svag kokarde med grove coccer i lange kæder; på blodagar var de hæmolytiske, men uden slimdannelse, fine, sarte; fra nr. 4 var det ligeså, hvorimod der fra nr. 5 fandtes regelmæssige kolonier med udtalt kokardedannelse og fine coccer i korte kæder. Fra alle kontroldyrene viste der sig uregelmæssige kolonier uden nævneværdig kokardedannelse og grove coccer i lange kæder.

Den ovenfor omtalte Str. B 75 viste sig ved mikroskopi af agarpladerne at vokse 1) med skarpt randede, regelmæssige kolonier med kokarde og fine coccer i korte kæder, 2) med meget uregelmæssige kolonier med grove coccer i lange kæder og uden kokarde.

Ved hjælp af den Ørskov'ske objektivharpun blev der under mikroskopisk kontrol dyrket videre fra een repræsentant for hver af disse to koloniformer. Den første kaldtes B 751, den anden B 752.

B 751 voksede i hesteserumbouillon plumret med bundfald; på blodagar voksede den med slimede, hæmolytiske kolonier og på almindelig agar sås ved mikroskopi kolonierne skarptrandede med kokarde og fine coccer i korte kæder.

B 752 voksede i hesteserumbouillon svagt plumret med tydeligt sedimenteret bundfald; på blodagar dannede den fine, sarte, ikke slimede, hæmolytiske kolonier og ved mikroskopi af kolonierne på almindelig agarplade sås disse med

uregelmæssige rande, uden kokarde og med grove coccer i lange kæder.

Str. B 751 og Str. B 752 blev nu indstillet mod Rivanol i reagensglas.

Forsøg 60.

a.

B 751.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	—
7	1 : 640000	»	+(+) overvejende fine, sarte, ikke slime- mede, enkelte slime- de kolonier, alle hæ- molytiske
8	1 : 1280000	»	30 kol. } alle slime-
9	1 : 2560000	Plumret m. bundfald	+++ } de, hæmoly-
10	1 : 5120000	»	+++ } tiske
11	Kontrol	»	+++ }

b.

B 752.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	0
4	1 : 80000	»	50 kol. fine, sarte, ikke slime- mede, hæ- molytiske
5	1 : 160000	Klar med bundfald	+++ } fine, sarte, ikke
6	1 : 320000	»	+++ } slime- de. I 5 og 8
7	1 : 640000	»	+++ } er der meget svag hæmolyse om
8	1 : 1280000	»	+++ } overhovedet no-
9	1 : 2560000	»	+++ } gen. I 9 og 10 er
10	1 : 5120000	»	+++ } kolonierne græn-
11	Kontrol	»	+++ } sorte uden hæ- molyse.
			+++ } I 11 er kolonierne
			+++ } grænssorte med
			+++ } svag hæmolyse.

Mikroskopi af agarplader i forsøg a. viste, at der ikke var nogen vækst fra nr. 7 og 8. I nr. 9 er kolonierne uregelmæssige, uden kokarde med grove coccer i lange kæder. I nr. 10 er der

svag kokardedannelse, kolonierne er noget uregelmæssige med grove coccer i lange kæder. — I nr. 11 er kolonierne regelmæssige med svag kokardedannelse og består af grove coccer i lange kæder. I forsøg b. sås kolonierne uregelmæssige uden kokarde med grove coccer i lange kæder, hvilket var meget udtalt i 9 og 10.

Endvidere blev der gjort virulensindstilling i subcutis muris; musene dræbte i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Forsøg 61.

a. Str. B 751.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++
2	0,2 » 1/100 »	+	+++
3	0,2 » 1/1000 »	+	+++
4	0,2 » 1/10000 »	0	++
5	0,2 » 1/100000 »	0	+++

b. Str. B 752.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++
2	0,2 » 1/100 »	+	++(+)
3	0,2 » 1/1000 »	(+)	(+)
4	0,2 » 1/10000 »	0	0
5	0,2 » 1/100000 »	0	0

Mikroskopi af agarpladerne i forsøg a. viste alle steder regelmæssige kolonier, med udtalt kokardedannelse og fine coccer i korte kæder; i forsøg b. var der ingen vækst i 3, 4 og 5; i nr. 1 og 2 ses kolonierne uregelmæssige uden kokarde med grove coccer i lange kæder.

Fra forsøg 60 a, blodagarpladen nr. 7 dyrkedes videre med anlæggelse af kultur både fra slimede og de ikke-slimede kolonier. Den første kaldes B 991, den anden B 992.

B 991 voksede på blodagar med fine, sarte, hæmolytiske kolonier, af hvilke den overvejende del ikke er slimede, resten slimede. Mikroskopi af agarkolonier viste små, uregelmæssige kolonier uden kokarde med grove coccer i lange kæder; i hesteserumbouillon voksede den plumret med bundfald.

B 992 voksede i hesteserumbouillon svagt plumret med bundfald, på blodagar voksede den med fine, sarte, hæmolytiske kolonier, langt de fleste er ikke slimede, enkelte er slimede. Mikroskopi af agarkolonier viste små, uregelmæssige kolonier, uden kokarde med grove coccer i lange kæder.

Indstillet mod Rivanol i reagensglasforsøg på sædvanlig måde viste der sig med Str. *B 991* og *B 992* følgende resultat:

Forsøg 62.

a. Str. B 991.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	—
7	1 : 640000	»	0
8	1 : 1280000	»	11 slimede, store, hæmolytiske kol.
9	1 : 2560000	Klar med bundfald	+++ } fine, sarte, ikke slime- de, hæmoly- tiske kol.
10	1 : 5120000	Plumret m. bundfald	
11	Kontrol	»	

b. Str. B 992.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	0
7	1 : 640000	»	10 store, slimede, hæmolytiske kol.
8	1 : 1280000	Klar med bundfald	— forurenet
9	1 : 2560000	Plumret m. bundfald	+++ } fine, sarte, ikke slime- de, hæmoly- tiske kol.
10	1 : 5120000	»	
11	Kontrol	»	

Et virulensindstillingsforsøg med de 2 samme stammer viste følgende:

Forsøg 63.

a.

B 991.

Nr.	Inficerende mængde		Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm	1/10 fortynding	+	+++ overvejende fine, sarte, ikke slime- de, en del store, slimede kolonier, der alle er hæmo- lytiske
2	0,2 »	1/100 »	+	+++ »
3	0,2 »	1/1000 »	+	++ overvejende store, slimede, hæmoly- tiske kolonier. De andre fine, sarte, ikke slimede, hæ- molytiske
4	0,2 »	1/10000 »	+	+++ overvejende fine, sarte, ikke slime- de, hæmolytiske; enkelte store, slimede, hæmo- lytiske

b.

B 992.

Nr.	Inficerende mængde		Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm	1/10 fortynding	+	+++ på alle plader overvejende fine, sarte, ikke slime- de, hæmolytiske kolonier, desuden talrige store, sli- mede, hæmolyti- ske kolonier.
2	0,2 »	1/100 »	+	+++ »
3	0,2 »	1/1000 »	+	+++ »
4	0,2 »	1/10000 »	+	+++ »

Ved mikroskopi af agarkolonierne i forsøg 62 a sås kolonierne meget uregelmæssige uden kørde med grove coccer i lange kæder; dog skal det bemærkes, at der ikke var vækst på agar fra glas nr. 8. I forsøg b sås i nr 9 og 10 kolonierne meget

uregelmæssige med grove coccer i lange kæder, hvorimod de fra kontrollen sås helt regelmæssige med svag kokardedannelse med grove coccer i lange kæder.

I forsøg 63 var der ingen forskel på de 2 rækker, idet man på dem alle fandt dels kolonier, der var uregelmæssige uden kokarde med grove coccer i lange kæder og dels mere regelmæssige med svag kokarde og fine coccer i korte kæder.

Det er i disse sidste interessant at se, at der trods morfologiske forskelligheder ikke er nogensomhelst forskel i virulensen eller resistens overfor Rivanol.

I et andet forsøg, udført med Str. B 751 som grundlag, viste der sig nemlig en tydelig forskel.

Str. B 751 blev indstillet mod Rivanol i reagensglas på sædvanlig måde.

Forsøg 64.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blod-agar	Mikroskopi af kolonierne på alm. agar
1	1 : 10000	Klar	—	—
2	1 : 20000	»	—	—
3	1 : 40000	»	—	—
4	1 : 80000	»	—	—
5	1 : 160000	»	0	0
6	1 : 320000	»	0	0
7	1 : 640000	Klar m. bundf.	++ fine, sarte, ikke slimede, hæmolytiske	(+) lidt uregelmæssige kol. med antydning af kokarde og grove coccer i lange kæder
8	1 : 1280000	»	1 koloni, stor, slimet, hæmolytisk	0
9	1 : 2560000	Plumret m. bundf.	+++	} regelmæssige kolonier med kokarde. Fine coccer i korte kæder
10	1 : 5120000	Klar m. bundf.	+++	
11	Kontrol	Plumret m. bundf.	+++	

Fra blodagarpladen nr. 7 blev der dyrket videre; den kaldtes B 917 og voksede i hesteserumbouillon næsten klart med bundfald, på blodagar voksede den med fine, sarte, ikke slimede

hæmolytiske kolonier. Mikroskopi af agarkolonier viste, at disse var uregelmæssige, uden kokarde med grove coccer i lange kæder.

Ligeledes blev der dyrket videre fra blodagarplade nr. 8; den kaldes *B 918* og voksede i hestoserumbouillon plumret med bundfald og på blodagar med store, slimede, hæmolytiske kolonier. Ved mikroskopi af kolonierne på agar sås, dels regelmæssige kolonier med kokarde, dog også en del mere uregelmæssige med kokarde og endelig en del uregelmæssige uden kokarde. I den førstnævnte koloniform er coccerne fine i korte kæder, i de sidstnævnte to former grove i lange kæder, men ikke så udtalt som hos *Str. B 917*.

Str. B 917 og *B 918* blev nu indstillet på sædvanlig måde mod Rivanol i reagensglas.

Forsøg 65.

a. Str. B 917.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	0
6	1 : 320000	»	45 kol. }
7	1 : 640000	Klar m. bundfald	+++ } fine, sarte,
8	1 : 1280000	»	+++ } ikke slime-
9	1 : 2560000	»	+++ } de, hæmoly-
10	1 : 5120000	»	+++ } tiske
11	Kontrol	»	+++ }

b. Str. B 918.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	—
7	1 : 640000	»	—
8	1 : 1280000	»	0
9	1 : 2560000	»	19 kol. }
10	1 : 5120000	Klar m. bundfald	+++ } store, slime-
11	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++ } de, hæmoly-
			+++ } tiske

Mikroskopi af agarkolonierne i forsøg a. viste meget uregelmæssige kolonier uden kokarde med grove coccer i lange kæder; i forsøg b. var de fuldstændig regelmæssige med udtalt kokarde og fine coccer i korte kæder.

Et virulensindstillingsforsøg i subcutis muris på sædvanlig måde viste følgende resultat:

Forsøg 66.

<i>a.</i>				<i>Str. B 917.</i>	
Nr.	Inficerende mængde		Phlegmone	Udsæd på blodagar	
1	0,2 ccm	1/10 fortynding	+	+++	} fine, sarte, ikke slime- de, hæmoly- tiske kol.
2	0,2 »	1/100 »	0	0	
3	0,2 »	1/1000 »	+	+++	
4	0,2 »	1/10000 »	0	+++	

<i>b.</i>				<i>Str. B 918.</i>	
Nr.	Inficerende mængde		Phlegmone	Udsæd på blodagar	
1	0,2 ccm	1/10 fortynding	+	+++	} store, slime- de, hæmoly- tiske kol.
2	0,2 »	1/100 »	0	+	
3	0,2 »	1/1000 »	0	++	
4	0,2 »	1/10000 »	0	5 kol.	

Agarkolonierne viste i forsøg a. ved mikroskopi regelmæssige kolonier med svag kokarde og fine coccer i korte kæder; i forsøg b. var der dels regelmæssige kolonier med mere eller mindre udtalt kokardedannelse med fine coccer i korte kæder, dels uregelmæssige kolonier med kokarde og grove coccer i lange kæder.

I disse forsøg var der altså en tydelig morfologisk forskel og også en tydelig forskel i de to biologiske egenskaber, resistensen mod Rivanol og virulensen; men det vilde være synd at sige, at der i dette forsøg er nogen sammenhæng mellem morfologisk og biologiske forandringer; Str. B 917 har mistet sin slimdannende evne, har det beskrevne udseende på agar, er mere resistent overfor Rivanol end B 918, men mere virulent i subcutis muris end B 918, idet B 917 kun har en ganske svagt nedsat virulens; Str. B. 918 har bevaret udgangstreptococcens udseende og følsomhed overfor Rivanol, men har tilsat næsten hele sin virulens.

Jeg skal her bemærke, at Str. 45 selvfølgelig også var under-

søgt på denne måde, og den viste sig at bestå af regelmæssige kolonier med udtalt kokarde og fine coccer i korte kæder (se dog også senere).

At det har været berettiget at ofre en del arbejde på disse undersøgelser af kolonierne på agarplader, synes jeg neden-nævnte forsøg tydeligt viser.

Forsøg 67.

Indstilling af Str. B 25 mod Rivanol i reagensglas.

Str. B 25 (se pag. 83, forsøg 47) i 24 timers hesteserum-bouillonkultur — fortynding 1/100. Mængde: 1 dråbe. Medium: hesteserumbouillon. Volumen: 2 ccm.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene eft. 24 timers henstand i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar eft. 2 timers henstand i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar eft. 24 timers henstand i thermostat
1	1: 10000	Klar	0	—
2	1: 20000	»	0	—
3	1: 40000	»	++(+)	—
4	1: 80000	»	++(+)	—
5	1: 160000	»	+++	—
6	1: 320000	»	+++	—
7	1: 640000	»	+++	—
8	1:1280000	Plumret m. bdf.	+++	40 kol. } hæmolytiske kolonier
9	1:2560000	»	—	+++ } hæmolytiske, ikke slimede
10	1:5120000	»	—	+++ }
11	Kontrol	»	+++	+++ }

Når man nu mikroskoperede agarkolonierne, der var tilsået efter at glassene havde stået 2 timer i thermostat, viste det sig, at kolonierne var regelmæssige med tiltagende kokardedannelse mod kontrolglasset, og fine coccer i korte kæder; derimod fandtes der ved tilsåningen, efter at glassene havde stået 24 timer i thermostat, og svarende til de ikke-slimede kolonier på blodagar, kolonier, der var uregelmæssige med svag kokardedannelse (dog tiltagende mod kontrolglasset). Coccerne var grove i lange kæder. Der var i dette forsøg, finder jeg, en smuk overensstemmelse mellem tab af slimdannende evne og mikroskopiske forandringer på agarkolonierne.

Også i et andet forsøg blev der gjort udsæd; det drejer sig

her om forsøg nr. 53 b, hvor der fra blodagarplade nr. 8 blev dyrket videre på sædvanlig måde; den kaldtes B 69 og voksede i hesteserumbouillon plumret med bundfald, på blodagar med fine, sarte, ikke slimede, hæmolytiske kolonier; mikroskopi af agarkolonierne viste meget uregelmæssige kolonier, uden kokarde med dels grove coccer i lange kæder, dels fine coccer i korte kæder. Efter at være dyrket nogle gange så man ved mikroskopi af agarkolonierne, dels regelmæssige kolonier med kokarde og fine coccer i korte kæder, dels uregelmæssige kolonier uden kokarde og grove coccer i lange kæder. Med den Ørskov'ske objektiv-platinharpun blev der nu gjort udsæd, dels fra den første form, som kaldtes B 691, dels fra den anden form, der kaldtes B 692.

Forsøg 68.

a.

Str. B 691.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i Glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar	—
2	1: 20000	»	—
3	1: 40000	»	0
4	1: 80000	»	0
5	1: 160000	Klar med bundfald	0
6	1: 320000	»	++
7	1: 640000	»	+++
8	1: 1280000	»	+++
9	1: 2560000	»	+++
10	1: 5120000	»	+++
11	Kontrol	»	+++

fine, sarte,
ikke slime-
de, nr. 6 og
11 er hæmo-
lytiske, re-
sten er ikke
hæmolyt.

b.

Str. B 692.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	0
4	1 : 80000	»	0
5	1 : 160000	Klar med bundfald	+++ }
6	1 : 320000	»	+++ } fine, sarte,
7	1 : 640000	»	+++ } ikke sli-
8	1 : 1280000	»	+++ } mede,
9	1 : 2560000	»	+++ } hæmolyt.
10	1 : 5120000	»	+++ }
11	Kontrol	»	+++ }

Mikroskopi af agarkolonierne i forsøg a. viste regelmæssige kolonier med kokarde og fine coccer i korte kæder. Ingen synlig forskel på nr. 6 og 11 i forhold til de andre. I forsøg b. var kolonierne ved mikroskopi alle meget uregelmæssige uden kokarde med grove coccer i lange kæder.

Et virulensindstillingsforsøg viste følgende resultat:

Forsøg 69.

a.

Str. B 691.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	0	0
2	0,2 » 1/100 »	0	0
3	0,2 » 1/1000 »	0	0
4	0,2 » 1/10000 »	0	0

b.

Str. B 692.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	0	3 kol. (hæmolytiske, ikke slimede)
2	0,2 » 1/100 »	0	+++ fine, sarte, ikke slimede, hæmolytiske
3	0,2 « 1/1000 »	0	0
4	0,2 » 1/10000 »	0	0

Mikroskopi af agarkolonierne viste ingen vækst i forsøg a.; i forsøg b. var der kun vækst fra nr. 2, og man saa her regelmæssige og uregelmæssige kolonier, alle uden kokarde med grove coccer i lange kæder.

Når man nu ser på forsøg 68, finder man i B 691-rækken, at der på blodagar kun var hæmolytisk vækst fra nr. 6 og 11, hvorimod der i de mellemliggende koncentrationer ikke var hæmolyse; imidlertid viste der sig også spontant tab af hæmolyse hos B 691, da denne havde været dyrket skiftevis i hesteserumbouillon og på blodagar i 13 dage; denne ikke-hæmolytiske vækst holdt sig; på agar sås kolonierne under mikroskopet at være regelmæssige med udtalt kokardedannelse og fine coccer i korte kæder. På samme tid udviste B 692 stadig fine, sarte, ikke sli-

mede, hæmolytiske kolonier på blodagar og uregelmæssige kolonier uden kokarde med grove coccer i lange kæder ved mikroskopi af agarkolonier.

Ved fortsat dyrkning af udgangstreptococcen, Str. 45, og dens afarter var der ikke, trods måneders dyrkning, iagttaget noget lignende, men der kunde jo være tale om, at en sådan forandring kunde indtræde under dårlige kultiveringsforhold; for at undersøge dette, havde jeg allerede på et tidligt tidspunkt tilsæt et hesteserumbouillonglas med Str. 45, henstillet det 24 timer i thermostat og derefter ladet det stå ved stuetemperatur i 3 uger; der blev nu daglig udsået fra dette glas på blodagar og almindelig agar; de herved fremkomne kolonier blev derefter undersøgt på sædvanlig måde; det viste sig herved, at den slimede, hæmolytiske vækst holdt sig; den første dag viste mikroskopi af agarkolonierne regelmæssige kolonier uden kokarde med små coccer i korte kæder; efter 3 dages forløb kom der desuden uregelmæssige kolonier med kokardedannelse og grove coccer i lange kæder, hvilket fænomen efter 14 dages forløb var det eneste, der var at se.

Efter 8 dages forløb blev der gjort et sammenlignende indstillingsforsøg mod Rivanol i reagensglas; det så sådan ud:

Forsøg 70.

a. Str. 45 dyrket på sædvanlig måde.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	0
6	1 : 320000	»	0
7	1 : 640000	Plumret m. bundfald	+++
8	1 : 1280000	»	0
9	1 : 2560000	»	+++ ikke slime- de, hæmoly- tiske
10	1 : 5120000	»	+++ } slime- de, hæmoly- tiske
11	Kontrol	»	+++ }

b. Str. 45 stået 8 dage i samme hesteserumbouillon.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	—
7	1 : 640000	»	0
8	1 : 1280000	»	+ samt
			forurening
9	1 : 2560000	Plumret m. bundfald	++ ikke slime- de, hæmoly- tiske
10	1 : 5120000	»	++ } slime-
11	Kontrol	»	+++ } hæmoly- tiske

Mikroskopi af agarpladerne viste ikke nogen forskel.

Et virulensindstillingsforsøg af Str. 45, der havde stået i samme hesteserumbouillon, efter 3 ugers forløb viste følgende:

Forsøg 71.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+ { små, lidet	+++ slimede
2	0,2 » 1/100 »	+ { udbredte	+++ hæmolytiske
3	0,2 » 1/1000 »	+	+++
4	0,2 » 1/10000 »	0	++

Mikroskopi af agarkolonierne viste regelmæssige kolonier, med stærk kokardedannelse; coccerne grove i lange kæder.

En måned herefter viste den Str. 45, der stadig havde stået i samme bouillonkultur, følgende følsomhed mod Rivanol i reagensglas:

Forsøg 72.

Nr.	Rivanol- koncen- tration	Vækst i glassene eft. 24 timers hen- stand i thermo- stat	Vækst på blod- agar, tilsæt eft. at glassene har stået 2 timer i thermostat	Vækst på blod- agar, tilsæt eft. at glassene har stået 24 timer i thermostat
1	1 : 10000	Klar	0	—
2	1 : 20000	»	0	—
3	1 : 40000	»	0	—

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene eft. 24 timers henhold i thermostat	Vækst på blodagar, tilsæt eft. at glassene har stået 2 timer i thermostat	Vækst på blodagar, tilsæt eft. at glassene har stået 24 timer i thermostat
4	1 : 80000	Klar	0	—
5	1 : 160000	»	0	0
6	1 : 320000	Plumret	0	+++ (foruren)
7	1 : 640000	Klar	—	0
8	1 : 1280000	»	—	0
9	1 : 2560000	»	—	0
10	1 : 5120000	»	—	11 slimede, hæmolytiske
11	Kontrol	Plumret	0	+++ slimede, hæmolytiske

Dette forsøg viser jo en overordentlig følsomhed overfor Rivanol, navnlig når man ser på de stærkeste koncentrationer 2 timer efter forsøgets begyndelse, idet der her overhovedet ikke er vækst, og ved forsøgets slutning kun svag vækst i den laveste koncentration; men resultatet er jo ikke anderledes end man kunde vente det, idet dårlige livsforhold jo erfaringsmæssigt giver mindre chancer i kampen mod prøvelser; på den anden side viser disse sidste forsøg, at de ovenfor omtalte forandringer hos Str. 45 under Rivanolindvirkning ikke kan sidestilles med degenerationsfænomener, der optræder som følge af ælde og dårlige livsforhold, men må antages at bero på en aktiv indgriben i streptococcens finere organisme, væsentligst visende sig ved forandringer i dens biologiske forhold.

Endelig skal jeg til yderligere sammenligning anføre nogle forsøg med et par andre ætlinge af Str. 45; den ene var Str. 413; den var som Str. 45 udlånt til forsøg af ganske anden art; som Str. 45 blev den injiceret i musebug, hvorefter musen blev behandlet med 0,4 ccm af en 0,00003 molekylær cæsiumopløsning, hvilket blev gentaget 2 gange daglig i 5 dage, hvorefter musen døde 7' dag. Ved udsæd fra hjerteblood på blodagar erholdt man Str. 413, der i hesteserumbouillon voksede stærkt plumret med bundfald og på blodagar med slimede, hæmolytiske kolonier.

Ved mikroskopi af agarkolonierne så man let uregelmæssige kolonier med stærk kokardedannelse og grove coccer i lange

kæder; den blev indstillet mod Rivanol i reagensglas på sædvanlig måde.

Forsøg 73.

Str. 413.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar	—
2	1: 20000	»	—
3	1: 40000	»	—
4	1: 80000	»	—
5	1: 160000	»	—
6	1: 320000	»	—
7	1: 640000	»	0
8	1: 1280000	»	+
9	1: 2560000	Plumret m. bundfald	+++
10	1: 5120000	»	+++
11	Kontrol	»	+++

} slimede, hæ-
molytiske

Et virulensindstillingsforsøg i subcutis muris gav nedenævnte resultat:

Forsøg 74.

Str. 413.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++
2	0,2 » 1/100 »	+	+++
3	0,2 » 1/1000 »	+	+++
4	0,2 » 1/10000 »	+	+++

} meget ud-
bredte

} slimede, hæ-
molytiske

Et subcutant, profylaktisk desinfektionsforsøg mod Rivanol, hvor musen inficeredes med 0,2 ccm af en fortynding 1/100 af 24 timers hesteserumbouillonkultur og dræbtes i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb viste følgende:

Forsøg 75.

Str. 413.

Nr.	1 ccm Rivanolkoncentration	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	0	+(+)
2	1: 20000	0	++
3	1: 40000	0	+(+)
4	1: 80000	+	++
5	1: 160000	+	+++
6	} Kontrol dyr	+	+++
7		+	+++
8		+	+++

} slimede, hæ-
molytiske

Fra nr. 4's blodagarplade dyrkedes videre; den kaldtes B 23 og voksede i hesteserumbouillon med bundfald og på blodagar med slimede, hæmolytiske kolonier; denne blev nu indstillet mod Rivanol i reagensglas på sædvanlig måde.

Forsøg 76.

Str. B 23.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	—
7	1 : 640000	»	—
8	1 : 1280000	»	0
9	1 : 2560000	»	+++ } slimede,
10	1 : 5120000	Plumret m. bundfald	+++ } hæmolyti-
11	Kontrol	»	+++ } ske kol.

Fra blodagarplade nr. 9 dyrkedes videre; den kaldtes B 35, voksede i hesteserumbouillon plumret med bundfald og på blodagar med slimede, hæmolytiske kolonier. Den blev indstillet mod Rivanol i reagensglas.

Forsøg 77.

Str. B 35.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	—
7	1 : 640000	»	0
8	1 : 1280000	Plumret m. bundfald	+++ } foruren
9	1 : 2560000	Klar	+++ }
10	1 : 5120000	Plumret m. bundfald	+++ } slimede,
11	Kontrol	»	+++ } hæmolyti-
			+++ } ske kol.

Et virulensindstillingsforsøg med Str. B 35 viste følgende resultat:

Forsøg 78.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar	
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++	} slimede, hæmo- lytiske kolonier
2	0,2 » 1/100 »	+	+++	
3	0,2 » 1/1000 »	+	+++	
4	0,2 » 1/10000 »	+	+++	

Mikroskopi af agarkolonierne viste disse regelmæssige med kokarde, og coccerne var fine i korte kæder, iøvrigt viste der sig ingen forskel på Str. 413 og dens ætlinge, ligesom disse praktisk talt, hvad virulens og Rivanolresistens angår, forholdt sig ganske som Str. 45.

I et andet forsøg var Str. 45 injiceret subcutant på musebug, hvorefter den behandledes med 0,00003 mol. kinin kvægsølv, ialt 15 gange; den døde spontant på 18' døgn; fra blodagarplader dyrkedes videre, den kaldtes 389 og voksede i hesteserumbouillon plumret med bundfald og på blodagar med slimede, hæmolytiske kolonier. Mikroskopi af agarpladen viste kolonierne regelmæssige uden kokarde med fine coccer i korte kæder.

Et indstillingsforsøg i reagensglas mod Rivanol viste:

Forsøg 79.

Str. 389.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar	
1	1 : 10000	Klar	—	
2	1 : 20000	»	—	
3	1 : 40000	»	—	
4	1 : 80000	»	—	
5	1 : 160000	»	—	
6	1 : 320000	»	0	
7	1 : 640000	»	0	
8	1 : 1280000	»	+++	} slimede, hæmolyt.
9	1 : 2560000	Plumret m. bundfald	+++	
10	1 : 5120000	»	+++	
11	Kontrol	»	+++	

Et virulensindstillingsforsøg viste:

Forsøg 80.

Str. 389.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++
2	0,2 » 1/100 »	+ (fundet †)	+++
3	0,2 » 1/1000 »	+ alle store	+++
4	0,2 » 1/10000 »	+	+++

slimede, hæmo-
lytiske

Mikroskopi af agarkolonierne viste i forsøg 79 uregelmæssige kolonier med kokardedannelse og grove coccer i lange kæder, hvorimod de i forsøg 80 var regelmæssige uden kokarde, med fine coccer i korte kæder.

Der var ingen forskel af betydning i sammenligning med Str. 45, kun på agarkolonierne viste der sig en forskel.

Foruden Str. 45 har jeg også undersøgt andre streptococcer, hvilket jeg nu vil gøre rede for.

Str. Ha. stammede fra en pt. med phlegmone brachii. Den voksede i hesteserumbouillon klar med bundfald og dannede på blodagar vel isolerede, ikke slimede, hæmolytiske kolonier.

Indstillet mod Rivanol i reagensglas viste den følgende forhold:

Forsøg 81.

Str. Ha.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	0
6	1 : 320000	Klar med bundfald	0
7	1 : 640000	»	0
8	1 : 1280000	»	0
9	1 : 2560000	»	+++
10	1 : 5120000	»	+++
11	Kontrol	»	+++

alle hæmo-
lytiske

Et virulensindstillingsforsøg i subcutis muris viste følgende resultat:

Forsøg 82.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++	0
2	0,2 » 1/100 »	+	+++	0
3	0,2 » 1/1000 »	+	++	0
4	0,2 « 1/10000 »	+	+	0
5	0,2 » 1/100000 »	0	40 kol.	0

Fra blodagarplade nr. 9 i forsøg nr. 81 dyrkedes videre på sædvanlig måde; den kaldtes S 9 og afveg ikke i kulturel henseende fra Str. Ha.

Den blev indstillet mod Rivanol i reagensglas og resultatet var som følger:

*Forsøg 83.**Str. S 9.*

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	0
6	1 : 320000	Klar med bundfald	+++
7	1 : 640000	»	+++
8	1 : 1280000	»	+++
9	1 : 2560000	»	+++
10	1 : 5120000	»	+++
11	Kontrol	»	+++

Et virulensindstillingsforsøg i subcutis muris viste nedenfor anførte:

Forsøg 84.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++
2	0,2 » 1/100 »	+	+++
3	0,2 » 1/1000 »	+	+++
4	0,2 » 1/10000 »	0	0

Når man mikroskoperede Str. Ha's kolonier på almindelig agar sås disse skarpt randede med kokarde og fine coccer i korte kæder; Str. S. 9 viste sig derimod uregelmæssige med kokarde og fine coccer i korte kæder.

En anden undersøgt streptococ var Str. Nors I, der stammede fra en pt. med phlegmone brachii; Str. Nors II stammede fra samme pt., efter at pt. var behandlet een gang med Rivanol a. m. *Morgenroth- Klapp*.

Str. Nors I voksede i hestoserumbouillon klart med bundfald; på blodagar voksede den med fine, vel isolerede hæmolytiske kolonier og på almindelig agar sås kolonierne ved mikroskopi at være regelmæssige med kokarde og fine coccer i korte kæder.

Str. Nors II voksede i hestoserumbouillon klart med bundfald og på blodagar med vel isolerede, hæmolytiske kolonier. Mikroskopi af agarkolonier viste disse regelmæssige med kokarde og fine coccer i korte kæder; enkelte uregelmæssige uden kokarde.

Der blev nu gjort virulensindstillingsforsøg i subcutis muris med Str. Nors I paa sædvanlig måde.

Forsøg 85.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++	hæmo- 0
2	0,2 » 1/100 »	+	++	lytiske 0
3	0,2 » 1/1000 »	0	0	0
4	0,2 » 1/10000 »	0	0	0
5	0,2 » 1/100000 »	0	0	0

Det samme blev gjort med Str. Nors II.

Forsøg 86.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++	hæmo- 0
2	0,2 » 1/100 »	+	+	lytiske 0
3	0,2 » 1/1000 »	0	0	0
4	0,2 » 1/10000 »	0	0	0
5	0,2 » 1/100000 »	0	0	0

Str. Nors I blev indstillet mod Rivanol i reagensglas på sædvanlig måde:

Forsøg 87.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	0
3	1 : 40000	»	0
4	1 : 80000	Klar med bundfald	0
5	1 : 160000	»	+++
6	1 : 320000	»	+++
7	1 : 640000	»	+++
8	1 : 1280000	»	+++
9	1 : 2560000	»	+++
10	1 : 5120000	»	+++
11	Kontrol	»	+++

ikke hæmo-
lytiske, men
grønsorte
kolonier
hæmolytiske

Mikroskopi af agarkolonierne viste i nr. 5 uregelmæssige kolonier uden kokarde med grove coccer i lange kæder; i nr. 6 så man også mange regelmæssige kolonier med kokarde og fine coccer i korte kæder, og disse former tiltog yderligere i antal i 7, 8, 9 og 10; i nr. 11 sås uregelmæssige kolonier med kokarde og fine coccer i korte kæder.

Indstilling af Str. Nors II mod Rivanol i reagensglas viste følgende forhold:

Forsøg 88.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	0
3	1 : 40000	»	0
4	1 : 80000	Klar med bundfald	0
5	1 : 160000	»	+++
6	1 : 320000	»	+++
7	1 : 640000	»	+++
8	1 : 1280000	»	+++
9	1 : 2560000	»	+++
10	1 : 5120000	»	+++
11	Kontrol	»	+++

ikke hæmo-
lytiske, men
grønsorte
kolonier
hæmolytiske

Mikroskopi af agarkolonierne viste i nr. 5 uregelmæssige kolonier uden kokarde med grove coccer i lange kæder; i nr. 6 fandtes tillige mange regelmæssige med kokarde og fine coccer i korte kæder; i nr. 7, 8, 9 og 10 fandtes kun enkelte kolonier som nr. 5, men langt størstedelen var som beskrevet for nr. 6.

I kontrolkolonierne fandtes regelmæssige kolonier med kokarde og fine coccer i korte kæder.

Jeg vilde nu undersøge denne streptococs hæmolysetab paany for at se, om denne forandring indtrådte hurtigt, hvorfor jeg påny indstillede Str. Nors I og Str. Nors II mod Rivanol i reagensglas på sædvanlig måde.

Forsøg 89.

Str. Nors I.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene eft. 24 timers henst. i thermostat	Udsæd på blodagar fra glassene efter 1 times henstand i thermostat	Udsæd på blodagar fra glassene efter 24 timers henstand i thermostat	
1	1: 10000	Klar	2 kol. hæmolytiske	—	
2	1: 20000	»	12 »	—	
3	1: 40000	»	35 »	—	
4	1: 80000	»	—	—	
5	1: 160000	»	—	—	
6	1: 320000	»	—	1 kol.	} alle hæmolytiske
7	1: 640000	»	—	3 »	
8	1: 1280000	Klar m. bundf.	—	11 »	
9	1: 2560000	»	—	+++	
10	1: 5120000	»	—	+++	
11	Kontrol	»	45 kol. hæmolytiske	+++	

Med Str. Nors II gik det på samme måde.

Forsøg 90.

Str. Nors II.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene eft. 24 timers henst. i thermostat	Udsæd på blodagar fra glassene efter 1 times henstand i thermostat	Udsæd på blodagar fra glassene efter 24 timers henstand i thermostat	
1	1: 10000	Klar	5 kol. hæmolytiske	—	
2	1: 20000	»	30 »	—	
3	1: 40000	»	35 »	—	
4	1: 80000	»	—	—	
5	1: 160000	»	—	—	
6	1: 320000	»	—	2 kol.	} alle hæmolytiske
7	1: 640000	»	—	4 »	
8	1: 1280000	Klar m. bundf.	—	7 »	
9	1: 2560000	»	—	+++	
10	1: 5120000	»	—	+++	
11	Kontrol	»	+ hæmolytiske	+++	

Pag. 116 er omtalt, at der ved mikroskopi af agarkolonier var konstateret 2 former for Str. Nors II, nemlig een form uden kokarde og een med kokarde. Ved hjælp af den Ørskov'ske objektiv-platinharpun blev der nu udsået fra hver af disse former; den første kaldtes Str. Nors II a, den anden Str. Nors II b.

Str. Nors II a voksede i hesteserumbouillon klart med bundfald og på blodagar med fine, vel isolerede, hæmolytiske kolonier og viste sig på almindelig agar under mikroskopet uregelmæssige, uden kokarde, med grove coccer i lange kæder.

Str. Nors II b voksede i hesteserumbouillon klart med bundfald; på blodagar som Str. Nors II a, og ved mikroskopi af agar-kolonier sås regelmæssige kolonier med kokarde og fine coccer i korte kæder.

Str. Nors II a blev nu indstillet mod Rivanol i reagensglas på sædvanlig måde.

Forsøg 91.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene eft. 24 timers henst. i thermostat	Udsæd på blodagar fra glassene efter 1 times henstand i thermostat	Udsæd på blodagar fra glassene efter 24 timers henstand i thermostat
1	1 : 10000	Klar	0	—
2	1 : 20000	»	6 kol. hæmolytiske	—
3	1 : 40000	»	23 »	—
4	1 : 80000	»	—	—
5	1 : 160000	»	—	0
6	1 : 320000	»	—	30 kol. } hæmoly-
7	1 : 640000	Klar m. bundf.	—	+++ } tiske
8	1 : 1280000	»	—	Forurennet
9	1 : 2560000	»	—	+++ } hæmoly-
10	1 : 5120000	»	—	+++ } tiske
11	Kontrol	»	+ hæmolytiske	+++ }

På samme måde blev Str. Nors II b indstillet.

Forsøg 92.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene eft. 24 timers henst. i thermostat	Udsæd på blodagar fra glassene efter 1 times henstand i thermostat	Udsæd på blodagar fra glassene efter 24 timers henstand i thermostat
1	1 : 10000	Klar	5 kol. hæmolytiske	—
2	1 : 20000	»	35 »	—
3	1 : 40000	»	30 »	0
4	1 : 80000	»	—	1 kol. hæmolytisk

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene eft. 24 timers henst. i thermostat	Udsæd på blodagar fra glassene efter 1 times henstand i thermostat	Udsæd på blodagar fra glassene efter 24 timers henstand i thermostat
5	1 : 160000	Klar m. bundf.	—	9 »
6	1 : 320000	»	—	3 »
7	1 : 640000	»	—	Forurennet
8	1 : 1280000	»	—	+++
9	1 : 2560000	»	—	+++
10	1 : 5120000	»	—	+++
11	Kontrol	»	+ hæmolytiske	+++

Fra forsøg 87 blev der foretaget videre dyrkning fra blodagarplade nr. 5; den kaldtes B 189, og fra forsøg 88, ligeledes fra blodagarplade nr. 5, blev der gjort videre dyrkning; den kaldtes B 193.

B 189 voksede i hesteserumbouillon svagt plumret med skyet, fnugget bundfald; på blodagar voksede den med fine, sarte, vel isolerede, ikke hæmolytiske, grønne kolonier. Ved mikroskopi af agarolonier sås disse uregelmæssige, uden kokarde med grove coccer i lange kæder.

B 193 viste i sine vækstforhold ganske samme billede som beskrevet for B 189.

Når vi nu ser på de 3 stammer Str. Nors II a, Str. B 189 og Str. B 193 har de det tilfælles, at de ved mikroskopi af agarolonierne viser uregelmæssige kolonier uden kokarde med grove coccer i lange Kæder; den første vokser imidlertid på blodagar med hæmolytiske kolonier, hvorimod de to sidste vokser med ikke-hæmolytiske, »grønne« kolonier.

Jeg indstillede nu Str. B 189 mod Rivanol i reagensglas.

Forsøg 93.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene eft. 24 timers henst. i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar, efter at glassene har været 1 time i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar, efter at glassene har været 24 timer i thermostat
1	1 : 10000	Klar	27 kol. } ikke	—
2	1 : 20000	»	50 » } hæmoly-	0
3	1 : 40000	»	+	0

tiske,
»grønne«

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene eft. 24 timers henst. i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar, efter at glassene har været 1 time i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar, efter at glassene har været 24 timer i thermostat	
4	1 : 80000	Klar m. bundf.	—	+++	} ikke hæmolytiske, »grønne«
5	1 : 160000	Let plumret m. bundfald	—	+++	
6	1 : 320000	»	—	+++	
7	1 : 640000	»	—	+++	
8	1 : 1280000	»	—	+++	
9	1 : 2560000	»	—	+++	
10	1 : 5120000	»	—	+++	
11	Kontrol	»	+ »grønne«, ikke hæmolytiske	+++	

Ligeledes blev Str. B 193 indstillet mod Rivanol i reagensglas.

Forsøg 94.

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene eft. 24 timers henst. i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar, efter at glassene har været 1 time i thermostat	Vækst ved udsæd på blodagar, efter at glassene har været 24 timer i thermostat	
1	1 : 10000	Klar	21 kol.	—	} ikke hæmolytiske, »grønne«
2	1 : 20000	»	26 »	0	
3	1 : 40000	»	+	0	
4	1 : 80000	Klar m. bundf.	—	+++	} ikke hæmolytiske, »grønne«
5	1 : 160000	»	—	+++	
6	1 : 320000	»	—	+++	
7	1 : 640000	Let plumret m. bundfald	—	+++	
8	1 : 1280000	»	—	+++	
9	1 : 2560000	»	—	+++	
10	1 : 5120000	»	—	+++	
11	Kontrol	»	++ ikke hæmolytiske, »grønne«	+++	

De to »grønne« stammer viste sig ikke væsentligt mere resistente overfor Rivanol end de to udgangsstammer.

(På grund af musemangel kunde jeg ikke gøre virulensindstillingsforsøg.)

I nærværende afsnit har jeg vist, at man ved at behandle streptococcer med Rivanol i dyre- og reagensglasforsøg kan fremkalde forandringer i streptococcernes livsytringer; de i dette afsnit omtalte forandringer er i det væsentlige ikke ledsaget af hæmolysetaf; men trods dette ser vi alligevel virulenssvækkelse og Rivanol-resistens; hos de slimede, Rivanol-behandlede efterkommere af Str. 45 findes disse forandringer hyppigt sammen med tab af slimdannende evne. Ved nærmere eftersyn ser man, at de mest udtalte forandringer fremkommer hos de streptococcer, der har været under Rivanolbehandling in vivo. Man ser endvidere, at der forekommer tilbageslag i de slimede former, *altså et analogt forhold til den af Morgenroth og hans medarbejdere påviste forandring fra hæmolytisk til anhæmolytisk, grøn streptococ med spontant tilbageslag af den grønne form i hæmolytisk form*. Samtidig med tilbageslaget i slimet form genvindes følsomheden overfor Rivanol, hvorimod virulenssvækkelsen bevares; *dette er ikke analogt med forholdene hos de grønne streptococcer, hvor generhvervelse af fuld virulens konstant følges med tilbageslaget i hæmolytisk form*. Endvidere er i disse forsøg lejlighedsvis set overgang fra hæmolytiske til ikke-hæmolytiske former. Dette er fundet hos streptococcer, der enten har været Rivanol-behandlet alene in vitro eller behandlet både in vitro og in vivo. *Forsøgene i dette og foregående afsnit har vist, at Rivanol indenfor de lavere, ikke dræbende koncentrationer griber ind i forskellige af streptococcernes livsytringer. Dette kan vise sig på forskellig måde, først og fremmest ved svækkelse af virulensen, endvidere ved forøget resistens mod Rivanol, ved tab af slimdannende evne hos slimdannende streptococcer og endelig ved tab af hæmolyseproduktion. Når de således forandrede streptococcer har været dyrket kortere eller længere tid på Rivanol-frie substrater, kan de genvinde een eller flere af de oprindelige egenskaber. Jeg har ikke kunnet konstatere nogen regelbundethed for disse egenskabers genoptræden, dog synes det som om virulenssvækkelsen er den egenskab, der holder sig længst.*

Jeg har i dette afsnit undersøgt, om de under Rivanolbehandling indtrådte forandringer kunde paralleliseres med de forandringer, der optræder under dårlige kultiveringsforhold; det

har vist sig, at dette ikke er tilfældet (pag. 108—110), idet der ved dårlige kultiveringsforhold ganske vist kommer nogen virulenssvækkelse, men resistensen mod Rivanol aftager, og der kommer ingen tab af slimproduktion.

I forsøg 73 — 74 — 75 — 76 — 78 — 79 — 80 har jeg undersøgt, om ophold i museorganismen alene er ansvarlig for de forandringer, der optræder under Rivanolbehandling. Som lige ovenfor angivet, tyder forsøgene på, at de iagttagne, fine forandringer, lettere fremkommer, når streptocockerne har været Rivanol-behandlet in vivo, således at man kunde tænke sig, at disse forandringer kunde skyldes indvirkning af mere eller mindre specifikke antistoffer fra organismen. I de nævnte forsøg stammer streptocockerne fra Str. 45, der i nogen tid har været under behandling in vivo med stoffer af helt anden art, men som, hvad ophold i museorganisme angår, kan sammenstilles med Str. 45's efterkommer Str. 45 VII 10. Hos hine efterkommere af Str. 45 kunde ikke konstateres forandringer i virulens, Rivanol-følsomhed eller slimproduktion. Dette tillader den formodning, hvad også reagensglasforsøgene i afsnittet herom (pag. 74) og forsøg 87 og 88 tyder på, at Rivanol spiller en afgørende rolle for de omtalte forandringers indtræden.

Endelig har jeg i dette afsnit undersøgt, om man i streptococernes morfologi kunde finde forandringer, der fulgtes med forandringerne i deres biologi. Disse Undersøgelser har ikke ført til noget resultat i denne retning, idet man såvel ved mikroskopi af ufarvede bouillonkulturer som ved gramfarvede præparater fra bouillonkulturer og endelig ved direkte mikroskopi af agarpladekolonier har påvist variabilitet i streptococædernes længde og slyngninger, og ligesom de enkelte coccer kunde variere en del i størrelse og form, således kunde også kolonierne på agarplade variere en del; men disse forandringer var uden regelmæssighed og optrådte på forskellige tidspunkter hos een og samme streptococ, såvel hos de ikke-Rivanol-behandlede som hos de Rivanol-behandlede, og endelig optrådte forandringerne uden nogen som helst påviselig tilknytning til de biologiske forandringer. — *Dette tyder efter min mening også på, at Rivanol's virkning indenfor de væksthæmmende, men ikke dræbende koncentrationer udelukkende beror på indgriben i streptococernes enzymproducerende dele.*

UNDERSØGELSER OVER TILVÆNNING MOD RIVANOL HOS STREPTOCOCCER

Da den i de foregående afsnit konstaterede resistensforøgelse mod Rivanol havde vist sig kun at fremkomme sammen med forandringer i streptococcens livsytringer, mente jeg, at det kunde have sin interesse at se, om man overhovedet kunde fremkalde tilvænnning mod Rivanol ved fortsat dyrkning i Rivanol-holdigt medium.

Str. Hansen I stammede fra en patient med phlegmone faciei; den voksede i hesteserumbouillon plumret med bundfald og på blodagar med store, slimede, hæmolytiske kolonier. Ved mikroskopi af kolonier på agar sås disse regelmæssige, runde, med kokarde og fine coccer i korte kæder.

Str. Hansen II stammede fra samme patient, men blev dyrket, efter at patienten een gang var behandlet med Rivanol a. m. *Morgenroth-Klap* og *Str. Hansen III* fra samme patient, men efter at han var behandlet 2 gange. *Str. Hansen II* og *Hansen III* viste i hesteserumbouillon, på blodagar og alm. agar akkurat de samme forhold som beskrevet for *Hansen I*.

Str. Hansen I blev nu indstillet på sædvanlig måde mod Rivanol i reagensglas:

Forsøg 95.

Str. Hansen I i 24 timers hesteserumbouillonfortynding 1/100. — Mængde: 1 dråbe. Volumen: 2 ccm. — Medium: Hesteserumbouillon.

Rivanol-		Vækst i glassene efter 24 timers henstand i	
Nr.	koncentration	thermostat	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—

Vækst i glassene efter 24 timers henstand i			
Nr.	Rivanol- koncentration	thermostat	Udsæd på blodagar
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	—
7	1 : 640000	»	—
8	1 : 1280000	»	0
9	1 : 2560000	»	1 kol. } store slime-
10	1 : 5120000	Klar m. bundfald	3 » } de, hæmo-
11	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++ } lytiske

Indstilling af *Str. Hansen II* mod Rivanol i reagensglas på sædvanlig måde viste følgende forhold:

Forsøg 96.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	—
7	1 : 640000	»	—
8	1 : 1280000	»	21 kol. } store slime-
9	1 : 2560000	»	26 » } de, hæmo-
10	1 : 5120000	Klar med bundfald	42 » } lytiske
11	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++ }

Et lignende forsøg med *Str. Hansen III* viste følgende resultat:

Forsøg 97.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	—
7	1 : 640000	»	—
8	1 : 1280000	»	9 kol. } store slime-
9	1 : 2560000	»	28 » } de, hæmo-
10	1 : 5120000	Klar med bundfald	+++ } lytiske
11	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++ } kolonier

På almindelig agar var der i forsøg 95 og 96 kun vækst fra kontrolglasset. I forsøg 97 var der også vækst fra glas nr. 10; men der var ved mikroskopi ingen forskel fra udgangsstammen.

Endvidere blev der på sædvanlig måde gjort virulensindstilling i subcutis muris, hvor musene blev dræbt i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Forsøg 98.

Str. Hansen I.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++	store, ++ store, slimede, slimede, hæmo- hæmo- lytiske lytiske
2	0,2 » 1/100 »	+	+++	0
3	0,2 » 1/1000 »	0	0	0
4	0,2 » 1/10000 »	0	0	0
5	0,2 » 1/100000 »	0	0	0

Forsøg 99.

Str. Hansen II.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++	4 kol. store, slimede, hæmolyt.
2	0,2 » 1/100 »	+	+++	store, sli- 2 kol. mede, hæmolyt.
3	0,2 » 1/1000 »	0	5 kol.	0
4	0,2 » 1/10000 »	0	0	0
5	0,2 » 1/100000 »	0	0	0

Forsøg 100.

Str. Hansen III.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	+	+++	store, + store slimede, slimede, hæmo- hæmo- lytiske lytiske
2	0,2 » 1/100 »	+	+++	+
3	0,2 » 1/1000 »	0	10 kol.	0
4	0,2 » 1/10000 »	0	0	0
5	0,2 » 1/100000 »	0	0	0

Disse 3 »stammer« viste altså praktisk talt samme svage resistens overfor Rivanol og havde samme phlegmone virulens.

Jeg ændrede nu min teknik med disse tre streptococcer, idet jeg fra forsøgene 95, 96 og 97 gjorde indstillingsforsøg mod Rivanol i reagensglas ved at udså direkte fra det først bevoksede reagensglas (efter at forsøget havde stået i thermostat i 24 timer), således at der blev tilsat en dråbe til hvert glas i det nye forsøg; hele forandringen bestod altså i, at jeg i stedet for en frisk 24 timers hesteserumbouillonkultur anvendte en 24 timers hesteserumbouillon-Rivanolkultur af en varierende Rivanolkoncentration.

Romertallet efter R angiver, hvor mange hesteserum-Rivanolbouillonkulturpassager streptococcen har passeret, idet hver passage var på 24 timer.

Forsøg 101.

Indstilling af *Str. Hansen I R I* mod Rivanol i reagensglas. *Str. Hansen I R I* direkte uden fortynding fra glas nr. 10 i forsøg 95. Mængde: 1 dråbe. Medium: hesteserumbouillon. Volumen: 2 ccm.

		Vækst i glassene efter 24 timers henstand i	
Nr.	Rivanol- koncentration	thermostat	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	0
4	1 : 80000	»	0
5	1 : 160000	Klar med bundfald	0
6	1 : 320000	»	—
7	1 : 640000	»	—
8	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++ store, sli- mede, hæmo- lytiske kol.

Forsøg 102.

Indstilling af *Str. Hansen II R I* mod Rivanol i reagensglas. *Str. Hansen II R I* direkte uden fortynding fra glas nr. 10 i forsøg 96. Mængde: 1 dråbe. Medium: Hesteserumbouillon. Volumen: 2 ccm.

		Vækst i glassene efter 24 timers henstand i		
Nr.	Rivanol- koncentration	thermostat	Udsæd på blodagar	
1	1: 10000	Klar	0	
2	2: 20000	»	0	
3	1: 40000	»	+++	} store, sli- mede, hæ- molytiske kolonier
4	1: 80000	Klar med bundfald	+++	
5	1: 160000	»	—	
6	1: 320000	»	—	
7	1: 640000	»	—	
8	Kontrol	»	+++	(som 3 og 4)

Forsøg 103.

Indstilling af *Str. Hansen III R I* mod Rivanol i reagensglas. *Str. Hansen III R I* direkte uden fortynding fra glas nr. 10 i forsøg nr. 97. Mængde: 1 dråbe. Medium: Hesteserumbouillon. Volumen: 2 ccm.

		Vækst i glassene efter 24 timers henstand i		
Nr.	Rivanol- koncentration	thermostat	Udsæd på blodagar	
1	1 : 10000	Klar	—	
2	1 : 20000	»	++ ikke hæmo- lytiske, »grønne«, tørre, fine kolonier	
3	1 : 40000	»	+++ fine, tørre, hæmotytiske kolonier	
4	1 : 80000	Klar med bundfald	+++ store, sli- mede, hæmo- lytiske kol.	
5	1 : 160000	»	—	
6	1 : 320000	»	—	
7	1 : 640000	»	—	
8	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++ store, sli- mede, hæmo- lytiske kol.	

Jeg skal senere komme tilbage til dette forsøgs resultat.

Forsøg 104.

Indstilling af *Str. Hansen I R II* mod Rivanol i reagensglas.
Str. Hansen I R II direkte uden fortynding fra glas nr. 5 i forsøg nr. 101. Mængde: 1 dråbe.

Vækst i glassene efter 24 timers henstand i			
Nr.	Rivanol- koncentration	thermostat	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	—
7	1 : 640000	»	—
8	1 : 1280000	»	0
9	Kontrol	Klar med bundfald	++ store, sli- mede, hæmo- lytiske kol.

Forsøg 105.

Indstilling af *Str. Hansen II R II* mod Rivanol i reagensglas.
Str. Hansen II R II direkte uden fortynding fra glas nr. 4 i forsøg 102. Mængde: 1 dråbe.

		Vækst i glassene efter 24 timers henstand i		
Nr.	Rivanol- koncentration	thermostat	Udsæd på blodagar	
1	1 : 10000	Klar	—	
2	1 : 20000	»	—	
3	1 : 40000	»	—	
4	1 : 80000	»	—	
5	1 : 160000	»	—	
6	1 : 320000	»	+++	} store, sli- mede, hæ- molytiske kolonier
7	1 : 640000	»	+++	
8	1 : 1280000	»	+++	
9	Kontrol	»	+++	

Forsøg 106.

Indstilling af *Str. Hansen III R II* mod Rivanol i reagensglas. *Str. Hansen III R II* direkte uden fortynding fra glas nr. 4 i forsøg nr. 103. Mængde: 1 dråbe.

Vækst i glassene efter 24 timers henstand i			
Nr.	Rivanol- koncentration	thermostat	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	+++ dels slimede, dels ikke sli- mede, hæmo- lytiske kol.
6	1 : 320000	»	+++ } fine, ikke
7	1 : 640000	Klar med bundfald	+++ } slimede, hæmolyti- ske kol.
8	1 : 1280000	»	—
9	Kontrol	»	+++ fine, ikke slimede, hæ- molyt. kol.

Da Str. Hansen I R II ikke havde givet holdepunkter for, at der var vækst, fortsattes der nu med Str. Hansen II og Str. Hansen III.

Forsøg 107.

Indstilling af Str. Hansen II R III mod Rivanol i reagensglas. Str. Hansen II R III direkte uden fortynding fra glas nr. 8 i forsøg 105.

		Vækst i glassene efter 24 timers henstand i		
Nr.	Rivanol- koncentration	thermostat	Udsæd på blodagar	
1	1 : 10000	Klar	—	
2	1 : 20000	»	—	
3	1 : 40000	»	—	
4	1 : 80000	»	8	} store, sli- mede, hæ- molytiske kolonier
5	1 : 160000	»	++	
6	1 : 320000	Klar med bundfald	+++	
7	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++	

8 } store, sli-
++ } mede, hæ-
+++ } molytiske
+++ } kolonier

Forsøg 108.

Indstilling af Str. Hansen III R III mod Rivanol i reagensglas. Str. Hansen III R III direkte uden fortynding fra glas nr. 7 i forsøg nr. 106. Mængde: 1 dråbe.

		Vækst i glassene efter 24 timers henstand i		
Nr.	Rivanol- koncentration	thermostat	Udsæd på blodagar	
1	1 : 10000	Klar	—	
2	1 : 20000	»	0	
3	1 : 40000	»	0	
4	1 : 80000	Klar med bundfald	+++	fine, sarte, tørre, ikke hæmolytiske, grønne kol.
5	1 : 160000	»	—	
6	1 : 320000	»	—	
7	Kontrol	»	+++	fine, sarte, tørre, hæmo- lytiske kol.

Den på blodagarplade nr. 4 iagttagne forandring skal jeg senere komme tilbage til.

Forsøg 109.

Indstilling af *Str. Hansen II R IV* mod Rivanol i reagensglas. *Str. Hansen II R IV* direkte uden fortynding fra glas nr. 6 i forsøg 107. Mængde: 1 dråbe.

		Vækst i glassene efter 24 timers henstand i		
Nr.	Rivanol- koncentration	thermostat	Udsæd på blodagar	
1	1 : 10000	Klar	—	
2	1 : 20000	»	—	
3	1 : 40000	»	—	
4	1 : 80000	»	—	
5	1 : 160000	»	25	} store, sli- mede, hæ- molytiske kolonier
6	1 : 320000	»	++	
7	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++	

Forsøg 110.

Indstilling af *Str. Hansen III R IV* mod Rivanol i reagensglas. *Str. Hansen III R IV* direkte uden fortynding fra glas nr. 4 i forsøg 108.

		Vækst i glassene efter 24 timers henstand i		
Nr.	Rivanol- koncentration	thermostat	Udsæd på blodagar	
1	1: 10000	Klar	—	
2	1: 20000	»	0	
3	1: 40000	»	50	ikke hæmo- lytiske, tørre, fine
4	1: 80000	»	++	
5	Kontrol	Plumret m. bundfald	+	

} ikke hæmo-
lytiske,
tørre, fine

Da Str. Hansen II ikke syntes at vise tegn til forandring og ikke heller viste tegn til resistensforøgelse i nogen påfaldende grad, fortsatte jeg på den ovenfor skildrede måde med Str. Hansen III; den blev på denne måde dyrket i 30 generationer; fra generation XX voksede den uhæmmet i en Rivanolkoncentration af 1:20000; i generation XXVII viste den en enkelt gang 30 kolonier i koncentrationen 1:10000; men dette genfandtes ikke senere. Væksten på blodagarpladerne viste stadig fine, ikke hæmolytiske kolonier.

Med Str. B 25 (se forsøg nr. 47 p. 83) samt med de to aflæggere af den blev der gjort et lignende forsøg. Om »aflæggerne« skal jeg bemærke, at de stammede fra et forsøg, hvor Str. B 25 i hesteserumbouillon var henstillet uafbrudt i thermostat ved 37°; ved et foregående forsøg havde det vist sig, at Str. B 25 ved daglig udsæd på blodagar beholdt sit slimede udseende og hæmolytiske vækst i 7 Dage, medens den viste sig død ved udsæd 8' dag; det eneste, der havde markeret dette, var et aftagende antal kolonier, således at der 7' dag kun var 2 slimede, hæmolytiske kolonier.

Da jeg gentog dette forsøg, viste der sig ved udsæd fra hesteserumbouillonkulturen den 5' dag fine, smaa, sarte, ikke slimede, hæmolytiske kolonier; jeg dyrkede videre fra disse kolonier; »aflæggeren« kaldtes B 25 a; den 6' dag viste der sig ved udsæd på blodagar ganske fine, sarte, ikke slimede kolonier med næsten usynlig, om overhovedet nogen hæmolyse; jeg dyrkede også videre herfra; den kaldtes Str. B 25 b; ved udsæd på 7' dag viste Str. B 25 sig at være uddød.

Str. B 25 a voksede i hesteserumbouillon med svag plumring og stort, løst bundfald. På blodagar viste der sig overvejende fine, sarte, hæmolytiske, ikke slimede kolonier, samt 8 store, slimede, hæmolytiske kolonier; ved mikroskopi af agarkolo-

nierne sås dels uregelmæssige kolonier med kokarde og fine coccer i korte kæder, dels uregelmæssige kolonier med kokarde og grove coccer i lange kæder.

Str. B 25 b forholdt sig ganske som *Str. B 25 a*; allerede ved den første udsæd på blodagar var der tydelig hæmolyse.

Med disse 3 blev der nu gjort lignende forsøg som med *Str. Hansen I, II og III*. For at undgaa trættende opstillinger af forsøgene, skal jeg nøjes med nedenfor at angive den laveste dræbende koncentration for hver generation.

Forsøg 111.

a.

Str. B 25:	1 : 320000
Str. B 25 R I:	1 : 80000
Str. B 25 R II:	1 : 80000
Str. B 25 R III:	1 : 80000
Str. B 25 R IV:	1 : 80000
Str. B 25 R V:	1 : 40000
Str. B 25 R VI:	1 : 40000
Str. B 25 R VII:	1 : 40000
Str. B 25 R VIII:	1 : 40000
Str. B 25 R IX:	1 : 40000
Str. B 25 R X:	1 : 40000
Str. B 25 R XI:	uddød.

b.

Str. B 25 a:	1 : 320000
Str. B 25 a R I:	1 : 80000
Str. B 25 a R II:	1 : 80000
Str. B 25 a R III:	uddød.

c.

Str. B 25 b:	1 : 640000
Str. B 25 b R I:	1 : 80000
Str. B 25 b R II:	1 : 40000
Str. B 25 b R III:	uddød.

Jeg skal her bemærke, at der her ikke blev iagttaget noget tab af hæmolyse eller overgang til »grøn« form; *Str. B 25* gik imidlertid hurtigt over til den ikke slimede form.

Ligeledes blev der gjort et lignende forsøg med *Str. B 189* og *B 193* (se forsøg nr. 87 & 88, pag. 117).

*Forsøg 112.**a.*

Str. B 189:	1 : 20000
Str. B 189 R I:	1 : 20000
Str. B 189 R II:	1 : 40000
Str. B 189 R III:	1 : 40000
Str. B 189 R IV:	1 : 40000
Str. B 189 R V:	1 : 40000
Str. B 189 R VI:	uddød.

b.

Str. B 193:	1 : 40000
Str. B 193 R I:	1 : 20000
Str. B 193 R II:	1 : 40000
Str. B 193 R III:	1 : 40000
Str. B 193 R IV:	1 : 40000
Str. B 193 R V:	1 : 20000
Str. B 193 R VI:	1 : 40000
Str. B 193 R VII:	uddød.

Disse streptococcer holdt sig fine, sarte, grønsorte, ikke hæmolytiske.

Ovenstående forsøg viser, at tilvækning ikke finder sted, hverken overfor de oprindelige udgangsstreptococcer eller for de modificerede streptococcer. Det kan ikke nægtes, at der hos de modificerede streptococcer fremkommer en stigning i resistensen mod Rivanol, men denne forøgede Rivanol-resistens er alligevel ikke helt således, som man har fundet forholdene ved tilvækning hos andre mikrober, hvor reglen er, at de ved tilvækning vænner sig mere eller mindre langsomt til at leve i stadig stærkere koncentrationer. De lige beskrevne forsøg i dette afsnit viser, at resistensen når en vis grad (ved koncentration 1:40000 — 1:20000 — 1:10000), og derefter kan man ikke få dem til at leve i stærkere koncentrationer. — Men de lige anførte forsøg viser endvidere påny (forsøg 103 — 106 — 108 — 110), at resistensforøgelsen følges med andre fænomener, som nærmere omtalt i foregående afsnit, og som yderligere bekræftes af nedenfor anførte forsøg.

Jeg skal nu vende tilbage til forsøg 103 (pag. 128); fra dette forsøg blev dyrket videre fra de grønne, ikke hæmolytiske ko-

lonier på blodagarplader nr. 2; kulturen kaldtes B 225; der dyrkedes også videre fra de fine, tørre, hæmolytiske kolonier på blodagarplade nr. 3; denne streptococ kaldtes B 226.

B 225 voksede i hesteserumbouillon plumret med bundfald; på blodagar dannede den fine, tørre, »grønne«, ikke hæmolytiske kolonier og mikroskopi af kolonierne på almindelig agar viste runde, regelmæssige kolonier, med svagt udtalt kokarde og fine coccer i korte kæder.

B 226 voksede i hesteserumbouillon næsten klart med bundfald; på blodagar dannede den fine, tørre, hæmolytiske kolonier. Mikroskopi af agarkolonier viste uregelmæssige kolonier med tydelig kokarde og grove coccer i lange kæder.

Fra forsøg 108 pag 130 blev der dyrket videre fra blodagarplade nr. 4; den kaldtes B 247 og voksede i hesteserumbouillon klart med bundfald og på blodagar med fine, tørre, overvejende hæmolytiske, men også mange ikke-hæmolytiske kolonier. Mikroskopi af almindelig agar kolonier viste dels uregelmæssige kolonier, med udtalt kokarde og fine coccer i korte kæder og dels uregelmæssige kolonier med svagt udtalt kokarde og grove coccer i lange kæder.

Endelig blev der dyrket videre fra det forsøg, vor Str. Hansen III R XXX blev indstillet mod Rivanol; fra blodagarpladen, svarende til koncentrationen 1:20000 blev der dyrket videre; den kaldtes B 429 og forholdt sig ganske som B 225.

Fra Str. Hansen III, der voksede med store, slimede, hæmolytiske kolonier, havde jeg nu 4 aflæggere:

Str. B 225, der dannede fine, sarte, grønne kolonier,

Str. B 226, der dannede fine, sarte, hæmolytiske kolonier,

Str. B 247, hvor begge disse koloniformer fandtes, og

Str. B 429, der dannede fine, grønne, ikke hæmolytiske kolonier.

Hertil sluttede sig Str. B 425, der var dyrket videre fra en blodagarplade, på hvilken der var udsået fra en 72 timers Rivanolhesteserubouillonkultur (koncentration 1:20000) af Str. Hansen III R XXIX; efter de første 24 timers forløb viste den fine, grønne, ikke hæmolytiske kolonier, men efter 72 timer fandtes omkring kolonierne opklarede zoner med grønfarvning

af det opklarede parti og som lignede den sædvanlige, klare hæmolysezone.

Disse 5 »aflæggere« samt Str. Hansen III blev nu indstillet i virulensforsøg i subcutis muris.

Forsøg 113.

Indstilling af *Str. Hansen III* i subcutis muris. Str. Hansen III: 24 timers hesteserumbouillon. Musene dræbte i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fort.	+	+++	alle store, ++(+)
2	0,2 » 1/100 »	+	+++	slimede, ++(+)
3	0,2 » 1/1000 »	+	+++	hæmoly- tiske kol. ++(+)

Forsøg 114.

Indstilling af *Str. B 225* i subcutis muris. Str. B 225: 24 timers hesteserumbouillonkultur. Musene dræbt i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	0	0	0
2	0,2 » 1/100 »	0	0	0
3	0,2 » 1/1000 »	0	0	0

Forsøg 115.

Virulensindstilling af *Str. B 226* i subcutis muris. Str. B 226: 24 timers hesteserumbouillonkultur. Musene dræbt i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fort.	+	++ dels tørre, dels slime- de, hæmoly- tiske kol.	+++ fine, tørre, hæmo- lytiske
2	0,2 » 1/100 »	+	++	++
3	0,2 » 1/1000 »	0	+	0

Forsøg 116.

Indstilling af *Str. B 247* i subcutis muris. Str. B 247: 24 timers hesteserumbouillonkultur. Musene dræbt i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	0	0	0
2	0,2 » 1/100 »	0	0	0
3	0,2 » 1/1000 »	0	0	0

Forsøg 117.

Indstilling af *Str. B 425* i subcutis muris. *Str. B 425*: 24 timers hesteserumbouillonkultur. Musene dræbt efter 24 timers forløb i diagnostisk øjemed.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	0	0	0
2	0,2 » 1/100 »	0	0	0
3	0,2 » 1/1000 »	0	0	0

Forsøg 118.

Indstilling af *Str. B 429* i subcutis muris. *Str. B 429*: 24 timers hesteserumbouillonkultur. Musene dræbt i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	cor
1	0,2 ccm 1/10 fortynding	0	0	0
2	0,2 » 1/100 »	0	0	0
3	0,2 » 1/1000 »	0	0	0

Man ser efter disse forsøg, at udgangstreptococcen bevarer sin virulens, hvorimod de forandrede former har tabt denne, så snart det drejer sig om fuldstændigt hæmolysetak, hvorimod der er nogen virulens tilbage hos den form, hvor hæmolysen vel er bevaret, men hvor koloniernes slimede udseende er forsvundet; som nævnt i forsøg 115 var de phlegmoner, der fandtes, små og lidet udtalte, ligesom der ikke var phlegmone i koncentrationen 1/1000; efter min mening er *Str. B 226* en overgangsform mellem den slimede, hæmolytiske, meget virulente *Str. Hansen III* og de tørre, ikke slimede, ikke hæmolytiske, »grønne«, ikke virulente former, der er opstået under Rivanollets indflydelse på *Str. Hansen III*; at det ikke drejede sig om tilfældige forureninger viste direkte mikroskopi af farvede og ufarvede objektglaspræparater; endvidere mener jeg, at den op-

træden af slimede, hæmolytiske kolonier, der forekommer i forsøg nr. 115 ved udsæd på blodagar fra mus nr. 1, er et bevis for, at Str. B 226 virkelig er en modifikation af Str. Hansen III, hvilken modifikation imidlertid er beredt til at slå tilbage i sin udgangsform; når dette tilbageslag ikke forekommer hos de »grønne« modifikationer, beror det måske på en fastholden ved nyerhvervede egenskaber, som ikke kan løsnes under de givne betingelser.

Endnu en egenskab havde disse grønne former antaget, en egenskab, der på det tidspunkt forbavsede mig meget, og som gav stødet til, at jeg satte de senere omtalte undersøgelser over streptococcernes forgæringsevne igang, en undersøgelse, jeg havde tænkt at udføre for at se, om man ikke kunde opdage afvigelser, der stemte overens med de allerede omtalte biologiske forandringer. Ledet endvidere af kendskabet til *Kochs* (38) og *Rochs* (37) arbejder om vanskeligheden ved til tider at kunne skelne pneumococcer og streptococcer, foretog jeg ganske empirisk et groft forgæringsforsøg i Inulinestraktbouillon (pH 7,7 — 7,8), idet jeg med ønsken udsåede fra blodagarpladekulturer; resultatet var følgende:

Streptococcens navn	Forgæring i Inulinestraktbouillon efter		
	24 timer	48 timer	72 timer
Hansen III	0	0	0
B 225	+	+	+
B 226	0	0	0
B 247	+ (svag)	+ (svag)	+ (svag)
B 425	+ (»)	+, (»)	+ (»)
B 429	+ (»)	+ (»)	+ (»)

Da jeg havde set resultatet efter 24 timers forløb, gentog jeg forsøget med udsæd fra 24 timers hesteserumbouillonkultur i en mængde af 2 dråber fra en steril Pasteurpipette.

Streptococcens navn	Forgæring i Inulinestraktbouillon efter	
	24 timer	48 timer
Hansen III	0	0
B 225	+ (svag)	+ (udtalt)
B 226	0	0
B 247	+ (svag)	+ (svag)
B 425	+ (»)	+ (»)
B 429	+ (»)	+ (»)

Med de foranførte forsøg mener jeg at have bevist, at en tilvænning overfor Rivanol ikke finder sted i almindelig forstand, idet en resistensforøgelse af betydning hos streptococcen overfor Rivanol kun indtrådte, når streptococcen gik over i en modifikation, der på væsentlige punkter afveg fra den oprindelige; endvidere er der det bemærkelsesværdige, at den konstaterede resistensforøgelse hos de modificerede stammer ikke overskrider en vis, lav koncentration (som regel 1:20000 — 1:40000). Når jeg lige ovenfor har brugt ordene »tilvænning i almindelig forstand«, så mener jeg dermed, at der kun kan være tale om tilvænning (»Arzneifestigkeit«) hos en mikroorganisme overfor et antiseptikum, hvis mikroorganismen beholder alle sine morfologiske og biologiske egenskaber og kun differerer fra den oprindelige mikroorganisme ved sit forhold overfor vedkommende antiseptikum; i de her omtalte forsøg er en tilvænning af betydning kun lykkes i de tilfælde, hvor mikroorganismen har forandret karakter, ytre sig ved ændret udseende på blodagar, og hvad der er vigtigere ved dybtgående forandring i dens livsytring, idet den enten fuldstændigt eller for største delen mister sin aggressivitet, sin evne til at fremkalde phlegmone i det subcutane væv hos musene; hvad angår det forandrede udseende på blodagar, så er dertil at bemærke, at hæmolysetab ikke er afgørende for virulenssvækkelse, idet, som vi har set, denne kan indtræde uden at hin er tilstede; hos de to streptococstammer, der på blodagar frembød slimede kolonier, viste det sig, at tab af den slimede konsistens faldt sammen med virulenssvækkelse; hos de andre streptococcer, der ikke havde dette udseende, kunde man ikke påvise anden forandring ved siden af virulenssvækkelsen end overgangen til »grøn« form; på dette område bekræfter mine forsøg *Morgenroths* og hans elevs resultater.

Mine undersøgelser med direkte mikroskopi af kolonierne på almindelig agarplade gav ikke noget holdepunkt for en forbindelse mellem virulenssvækkelse og forandring af agarkoloniernes udseende; vel vekslede disse en del i udseende, men forandringerne var uden regelbundethed, således at jeg i de følgende forsøg mente mig berettiget til at undlade denne undersøgelse, der krævede en del tid, og som kun kunde foretages

parallelt med og samtidig med (på samme dag) de andre undersøgelser (der også tog tid), hvis den skulde få nogen betydning.

Laquer og hans medarbejdere (46) har i det nævnte arbejde ikke påvist nogen tilvækning hos streptococcer mod Rivanol; derimod fandt de en tilvækning hos stafylococcer mod Rivanol (hvilket jeg ikke har undersøgt); men i deres arbejde er der ingen oplysning om nærmere undersøgelse af disse stafylococcers morfologiske og biologiske egenskaber og forandringer af egenskaber; i det hele taget er der vistnok en tendens til at betragte spørgsmålet: tilvækning, udelukkende under hensyntagen til den forandring hos mikroorganismen, der giver sig til kende ved tiltagende resistens mod et antiseptikum, hvad der er rigtigt, men uden at undersøge, om der samtidigt indtræder andre forandringer hos mikroorganismen; og om dette nu er berettiget (ikke at tage hensyn til mulige chemoflexionsreaktioner), synes mig noget tvivlsomt, og jeg mener, at *Morgenroth* og hans medarbejders arbejder, som mine her anførte undersøgelser bekræfter, kunde tyde på, at de hos streptococcerne påviste forandringer, der indtrådte samtidig med den forøgede Rivanolresistens, ikke er noget specielt for streptococcerne, men måske også vilde gælde andre mikroorganismer, hvis man undersøgte dem nærmere med henblik på dette. Det er *Morgenroth*, der har påvist, at disse forandringer indtræder, og det er ham, vi skylder de metoder til på en biologisk kvantitativ måde at »udtitrere« virulensen, som hvis de i princippet blev overført til andre mikroorganismer med specifikke antiseptika, måske kunde opklare nogle af de spørgsmål, der knytter sig til tilvækningen. (Faktisk er der også undersøgelser igang i denne retning, f. eks. *Morgenroth* og *Freunds* undersøgelser over »Bayer 205«s antimutative virkning på trypanosomer (48 og 49), hvor de påviste, at *Kleines* og *Fischers* (50) særdeles gunstige resultater med kombineret Bayer 205 og antimonbehandling ved kvægets trypanosomiasis (bekræftet af *du Thoit* (51) og *Theiler* (52)), måtte skyldes Bayer 205's særlige evne til at hindre udvikling af recidivstammer).

Str. B 225 og de andre modificerede streptococcer bevarede deres tab af hæmolyse; da jeg imidlertid, som ovenfor anført, havde set, at de biologiske forandringer ikke absolut fulgtes

ad, undersøgte jeg efter en passende tids forløb Str. B 225's følsomhed overfor Rivanol; da det er en forholdsvis kort række, benytter jeg lejligheden til at illustrere de ovenfor omtalte forsøg med 72 timers observationstid.

Forsøg 119.

Indstilling af Str. B 225 mod Rivanol i reagensglas. Str. B 225: 24 timers hesteserumbouillonkultur. Fortynding: 1/100. Mængde: 1 dråbe. Medium: hesteserumbouillon. Volumen: 2 ccm.

Nr.	Rivanol-koncentration	24 timer		48 timer	
		Vækst i glassene	Udsæd på blodagar	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—	Klar	—
2	1 : 20000	»	—	»	0
3	1 : 40000	»	0	»	0
4	1 : 80000	»	0	»	0
5	1 : 160000	»	0	Klar m. bundfald	+++
6	1 : 320000	Klar m. bundfald	+++	»	+++
7	Kontrol	»	+++	»	+++

fine, grønne, ikke hæmolytiske kol.

72 timer			
Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	0
3	1 : 40000	»	0
4	1 : 80000	»	0
5	1 : 160000	Klar m. bundf.	+++
6	1 : 320000	»	+++
7	Kontrol	»	+++

fine, grønne, ikke hæmolytiske kol.

Ved at udstrække observationstiden på den her angivne måde får man en mere sikker oplysning om den absolut dræbende koncentration og om den blot væksthæmmende koncentration.

Forsøg 120.

Indstilling af Str. B 225 R I mod Rivanol i reagensglas. Str. B 225 R I direkte uden fortynding fra glas nr. 6 i forsøg nr. 119. Mængde: 1 dråbe. Medium: hesteserumbouillon. Volumen: 2 ccm.

Nr.	Rivanol- koncen- tration	24 timer		48 timer	
		Vækst i glassene	Udsæd på blodagar	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	0	Klar	0
2	1 : 20000	»	0	»	0
3	1 : 40000	»	0	Klar m. bundfald	0
4	1 : 80000	Klar m. bundfald	25	»	25
5	1 : 160000	»	+++	»	—
6	1 : 320000	»	—	»	—
7	Kontrol	»	+++	»	+++

72 timer			
Nr.	Rivanol- koncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	0
2	1 : 20000	»	0
3	1 : 40000	»	0
4	1 : 80000	Klar m.bundf.	0
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	—
7	Kontrol	»	+ fine, grønne, ikke hæmolyti- ske kolonier

Forsøg 121.

Indstilling af *Str. B 225 R II* mod Rivanol i reagensglas.
Str. B. 225 R II: direkte uden fortynding fra glas nr. 4 i for-
søg nr. 120. Mængde: 1 dråbe. Medium: hesteserumbouillon.
Volumen: 2 ccm.

Nr.	Rivanol- koncen- tration	24 timer		48 timer	
		Vækst i glassene	Udsæd på blodagar	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—	Klar	—
2	1 : 20000	»	—	»	—
3	1 : 40000	»	0	»	0
4	1 : 80000	»	0	»	0
5	1 : 160000	»	0	Klar m. bundfald	+++
6	Kontrol	Klar m. bundfald	+++ fine, grønne, ikke hæmolytiske kolonier	»	+++

Nr.	Rivanol-koncentration	72 timer	
		Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	0
4	1 : 80000	»	0
5	1 : 160000	Klar m. bundf.	+ fine, ikke hæmolytiske kolonier
6	Kontrol	»	+(+)

Forsøg 122.

Indstilling af *Str. B 225 R III* mod Rivanol i reagensglas. *Str. B 225 R III* direkte uden fortynding fra glas nr. 5 i forsøg nr. 121 (efter 72 timers henstand i thermostat). Mængde: 1 dråbe. Medium: hesteserumbouillon. Volumen: 2 ccm.

Nr.	Rivanol-koncentration	24 timer		48 timer	
		Vækst i glassene	Udsæd på blodagar	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—	Klar	—
2	1 : 20000	»	—	»	—
3	1 : 40000	»	—	»	—
4	1 : 80000	»	0	»	0
5	1 : 160000	»	0	»	15 fine,
6	Kontrol	Klar m. bundfald	+++ fine, grønne, ikke hæmolytiske kolonier	Klar m. bundfald	+++ } grønne, ikke hæmolytiske kol.

Nr.	Rivanol-koncentration	72 timer	
		Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	0
4	1 : 80000	»	0
5	1 : 160000	Klar m. bundf.	+++ } fine, grønne, ikke hæ-
6	Kontrol	»	+++ } molytiske kol.

Forsøg 123.

Indstilling af Str. B 225 R IV mod Rivanol i reagensglas. Str. B 225 R IV direkte uden fortynding fra nr. 5 i forsøg nr. 122 (efter 72 timers henstand i thermostat). Mængde: 1 dråbe. Medium: hesteserumbouillon. Volumen: 2 ccm.

Nr.	Rivanol-koncentration	48 timer		72 timer		
		Vækst i glassene	Udsæd på blodagar	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar	
1	1 : 10000	Klar	0	Klar	0	
2	1 : 20000	»	0	»	0	
3	1 : 40000	Klar m. bundfald	+++ fine, grønne, ikke hæmolytiske kolonier	Klar m. bundfald	(+)	} fine, grønne, ikke hæmolytiske kol.
4	1 : 80000	»	—	»	20	
5	1 : 160000	»	—	»	—	
6	1 : 320000	»	—	»	—	
7	Kontrol	»	+++ som 3	»	10	

(Jeg vil lige ved dette forsøg gøre opmærksom på den paradoks, der ligger i, at der er rigeligere vækst efter 72 timers forløb fra glas nr. 3 end fra kontrolglasset, et forhold, som jeg har truffet gentagne gange, og som kunde være endnu mere grelt, således at der slet ikke var nogen vækst fra kontrolglasset, men rigelig (+++ vækst) fra den stærkeste, ikke dræbende koncentration; *tilsyneladende* kunde dette forhold være udtryk for, at man kunde bruge lavere koncentrationer af Rivanol som næringssubstrat for streptococcer; men således må det ikke opfattes; tværtimod er forholdet et udtryk for det baktericide middels væksthæmmende egenskaber, idet nemlig streptococcerne i kontrolglasset lever et uforstyrret liv med de sædvanlige livsytringer; men da pladsen og ernæringsbetingelserne er begrænset, og da der er uhindret vækst, vil streptococcerne efterhånden dø på grund af næringssorger og fordi de ikke kan leve for deres egen »spy og galde« (exotoxiner); i glassene med de lavere Rivanolkoncentrationer derimod foregår væksten ikke så stærkt, så at exotoxindannelsen ikke bliver stærk nok til at hindre væksten.)

Forsøg 124.

Indstilling af *Str. B 225 R V* mod Rivanol i reagensglas. *Str. B 225 R V* direkte uden fortynding fra glas nr. 3 i forsøg nr. 123 (efter 48 timers henstand i thermostat). Mængde: 1 dråbe. Medium: hesteserumbouillon. Volumen: 2 ccm.

Nr.	Rivanol-koncentration	24 timer		48 timer	
		Vækst i glassene	Udsæd på blodagar	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar	0	Klar	0
2	1: 20000	»	0	»	0
3	1: 40000	»	0	»	0
4	1: 80000	»	0	Plumret m. bundfald	+++
5	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++ fine, ikke hæmolytisk kol.	»	+++

fine,
grønne,
ikke hæ-
molyti-
ske kol.

72 timer

Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar	0
2	1: 20000	»	0
3	1: 40000	»	0
4	1: 80000	Plumret m. bundf.	+++
5	Kontrol	»	+++

fine,
grønne,
ikke hæ-
molyti-
ske kol.

Forsøg 125.

Indstilling af *Str. B 225 R VI* mod Rivanol i reagensglas. *Str. B 225 R VI* direkte uden fortynding fra glas nr. 4 i forsøg nr. 124 (efter 72 timers henstand i thermostat). Mængde: 1 dråbe.

Nr.	Rivanol-koncentration	24 timer		48 timer	
		Vækst i glassene	Udsæd på blodagar	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar	0	Klar	0
2	1: 20000	»	0	»	0
3	1: 40000	»	0	»	0
4	1: 80000	Klar m. bundfald	+++	Klar m. bundfald	+++
5	Kontrol	Plumret m. bundf.	+++	Plumret m. bundf.	+++

fine,
grønne,
ikke hæ-
molyti-
ske kol.

fine,
grønne,
ikke hæ-
molyti-
ske kol.

Nr.	Rivanol-koncentration	24 timer		48 timer	
		Vækst i glassene	Udsæd på blodagar	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar	0	Klar	0
2	1: 20000	»	20	Klar m. bundfald	+++
3	1: 40000	Klar m. bundfald	+++	»	+++
4	1: 80000	»	+++	»	+++
5	Kontrol	Plumret m. bundf.	+++	Plumret m. bundf.	+++

		72 timer			
Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar		
1	1: 10000	Klar	0		
2	1: 20000	Klar m. bundf.	+++		
3	1: 40000	»	+++		
4	1: 80000	»	+++		
5	Kontrol	Plumret m. bundf.	+++		

Forsøg 128.

Indstilling af *Str. B 225 R IX* mod Rivanol i reagensglas. *Str. B 225 R IX* direkte uden fortynding fra glas nr. 3 i forsøg 127 (efter 24 timers henstand i thermostat). Mængde: 1 dråbe.

Nr.	Rivanol-koncentration	24 timer		48 timer	
		Vækst i glassene	Udsæd på blodagar	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar	0	Klar	0
2	1: 20000	»	0	»	+++
3	1: 40000	Klar m. bundfald	+++	Klar m. bundfald	+++
4	1: 80000	»	+++	»	+++
5	Kontrol	»	+++	Plumret m. bundf.	+++

		72 timer			
Nr.	Rivanol-koncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar		
1	1: 10000	Klar	0		
2	1: 20000	Klar m. bundf.	+++		
3	1: 40000	»	+++		
4	1: 80000	»	+++		
5	Kontrol	Plumret m. bundf.	+++		

Man ser, at der ikke i retning af tilvænning var nogen forskel mellem Str. Hansen III og Str. B 225, efter at denne sidste havde været dyrket i den sædvanlige turnus i ca. 3 uger, idet heller ikke denne modificerede streptococ når til at leve ved koncentrationer over 1:20000.

Jeg har i dette afsnit vist, at tilvænning ikke indtræder. Den resistensforøgelse, der har kunnet konstateres, har vist sig at følges med udtalte forandringer hos streptococcen, og de i de forrige afsnit fundne resultater bekræftes på denne måde. I dette afsnit er der endvidere konstateret en jævn overgang fra slimet hæmolytisk streptococ med høj virulens gennem ikke-slimet, hæmolytisk streptococ med nedsat virulens til ikke-slimet, ikke- hæmolytisk streptococ med ophævet virulens (pag. 136 — forsøg 113 — forsøg 114 — forsøg 115). Endvidere er det vist, at en ikke-hæmolytisk streptococ har vist sig i stand til at forgære Inulin, hvilket fænomen ellers er karakteristisk for pneumococcer; med de i den historiske oversigt nævnte undersøgelse over streptococcernes og pneumococcernes identitet in mente, gav denne empirisk fundne forgæringsevne stødet til de senere omtalte undersøgelser over streptococcernes og deres modificationers gæringsforhold.

UNDERSØGELSER OVER RIVANOL-BLODS INDFLY- DELSE PÅ STREPTOCOCCERNE

FORTSATTE UNDERSØGELSER OVER MODIFICEREDE STREPTOCOCCERS BIOLOGI

Som foran nævnt, var jeg ved de der omtalte Inulinforgæringsforsøg kommet ind på den tanke, om man ikke ved systematiske forgæringsforsøg kunde finde forandringer i gæringsevnen hos de modificerede streptococcer; endvidere kunde jeg ikke helt lade ude af betragtning den ringe mulighed, der var for eventuelt at kunne konstatere en overgang mellem streptococcer og pneumococcer, noget der har været fremme tidligere i en anden sammenhæng, og som er betinget i den vanskelighed, det af og til kan være, nøjagtigt at afgøre om den forhåndenværende pneumococ virkelig er en pneumococ eller en streptococ og vice versa.

For nu at undersøge disse forhold måtte jeg skaffe mig et vist antal modificerede streptococcer; jeg anvendte hertil den af *Morgenroth* angivne Rivanol-blodmethode, ved hvilken methode man så godt som altid kan få en hæmolytisk streptococ over i en ikke hæmolytisk form.

Tekniken er denne: 100 ccm sterilt taget og opfanget citrathesteblood centrifugeres i sterile glas, hvorefter det — ligeledes i sterile glas — »vaskes« med sterilt, fysiologisk saltvand og centrifugeres på ny; ialt udføres vaskningen 3 gange; når man sidste gang har de sterile erythrocyter, tilsættes en opløsning af Rivanol 1:1000, til det samlede volumen er 100 ccm; kolben med Rivanol og erythrocyter hensættes $\frac{1}{2}$ time i thermostat ved 37°, hvorefter erythrocyterne centrifugeres fra og for at rense disse for tilbagebleven Rivanolopløsning vaskes de påny 3 gange med sterilt, fysiologisk saltvand. *Morgenroth* har påvist, at disse blodlegemer ikke alene optager i sig, men ogsaa fasthol-

der Rivanol mod udvaskningsvædske og kun afgiver dette Rivanol, når man tilsætter Rivanolblodlegemer til streptococcer; hvor stor en absolut mængde Rivanol, erythrocyterne optager, kan kun tilnærmelsesvis anslås, men efter *Morgenroths* angivelse kan man tilnærmelsesvis ansætte forholdet mellem koncentration i vædsken over erythrocyterne og koncentrationen i erythrocyterne til 1:3, 1:6. Når der derfor i det følgende angives, at der f. eks. findes en Rivanolblodkoncentration 1:1000, så må dette *ikke* forstås i samme absolutte forstand som ved den vandige opløsning, men må kun opfattes som et udtryk for en praktisk overskuelighed; er der f. eks. for et reagensglas med totalvolumen 2 ccm angivet koncentrationen 1:10000, så vil dette sige, at der til 1,8 ccm 10 % hesteserumbouillon er sat 0,2 ccm Rivanolblod 1:1000, fremstillet på den anførte måde.

Jeg vil lige til orientering, for at man kan danne sig et begreb om forholdene, anføre nogle sammenlignende forsøg, hvor jeg undersøgte forskellen i reagensglasforsøg mellem virkningen af vandig Rivanolopløsning og 2 forskellige Rivanolblod-suspensioner, fremstillet som ovenfor angivet og med det om koncentrationen nævnte forbehold.

Forsøg 129.

Indstilling af *Str. G* mod *Rivanolblod* i reagensglas. *Str. G* i 24 timers hesteserumbouillonkultur. Fortynding 1/100. Mængde: 1 dråbe. Medium: hesteserumbouillon. Volumen: 2 ccm.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Straks uklar, rødt bundfald	0
2	1: 20000	»	»
3	1: 40000	»	»
4	1: 80000	»	»
5	1: 160000	»	»
6	1: 320000	»	»
7	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++ hæmolytiske kolonier

Forsøg 130.

Indstilling af *Str. G* mod *vandig Rivanolopløsning* i reagensglas. *Str. G* som i forsøg 129.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar	—
2	1: 20000	»	—
3	1: 40000	»	—
4	1: 80000	»	—
5	1: 160000	»	—
6	1: 320000	»	0
7	1: 640000	»	+++ ikke hæmo- lytiske kol.
8	1: 1280000	Klar med bundfald	20
9	1: 2560000	»	+(+)
10	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++ } hæmolyti- ske kol.

Forsøg 131.

Indstilling af *Str. G* mod *Rivanolblod* i Reagensglas. *Str. G* som i forsøg 129 og 130.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar med rødt bundfald	—
2	1: 20000	»	—
3	1: 40000	»	0
4	1: 80000	»	+++
5	1: 160000	»	+++
6	1: 320000	»	+++
7	1: 640000	Plumret m. rødt bundf.	+++
8	1: 1280000	»	+++
9	1: 2560000	»	+++
10	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++ fine, grøn- sorte, ikke hæmolyti- ske kol.

Forsøg 132.

Indstilling af *Str. M I* mod *Rivanolblod* i reagensglas. *Str. M I*: 24 timers hesteserumbouillonkultur. Fortynding 1/100. Mængde: 1 dråbe. Medium: hesteserumbouillon. Volumen: 2 ccm.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1: 10000	Klar med rødt bundfald	0
2	1: 20000	»	0
3	1: 40000	»	1
4	1: 80000	»	1
5	1: 160000	»	2
6	1: 320000	»	0
7	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++ små, fine, sarte, ikke hæmolytiske kolonier

Forsøg 133.

Indstilling af *Str. M I* mod vandig Rivanolopløsning i reagensglas. *Str. M I* som i forsøg 132.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	—
5	1 : 160000	»	—
6	1 : 320000	»	0
7	1 : 640000	»	30
8	1 : 1280000	Klar med bundfald	+++ } fine, hæmo-
9	1 : 2560000	»	+++ } lytiske kol.
10	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++ }

Forsøg 134.

Indstilling af *Str. M I* mod Rivanolblod i reagensglas. *Str. M I* som i forsøg 132 og 133.

Nr.	Rivanolkoncentration	Vækst i glassene	Udsæd på blodagar
1	1 : 10000	Klar med rødt bundfald	—
2	1 : 20000	»	—
3	1 : 40000	»	—
4	1 : 80000	»	+++ }
5	1 : 160000	Plumret m. rødt bundf.	+++ } fine, sarte
6	1 : 320000	»	+++ } grønsorte,
7	1 : 640000	»	+++ } ikke hæmo-
8	1 : 1280000	»	+++ } lytiske kol.
9	1 : 2560000	»	+++ som ovenfor, samt en del hæmolytiske kolonier
10	Kontrol	Plumret m. bundfald	+++ fine, hæmo- lytiske kol.

Ser vi nu på disse forsøg, vil man opdage, at der er stor forskel på Rivanolblodets baktericide evne; i forsøg 129 er den dræbende evne mindst 4 gange så stærk som i 131, hvor den er 4 gange så lille som i forsøget med vandig Rivanolopløsning. — I forsøg 132 og 134 er den absolutte forskel ikke så stor, men

kvantitativt (udtrykt i antallet af kolonier på blodagar) er der alligevel en stor forskel; man må altså give *Morgenroth* ret i, at Rivanol fæstnes så stærkt til blodlegemerne, at det fastholdes overfor udvaskningsvædsken, men i nærværelse af streptococcer er det i stand til at frigøres fra blodlegemerne og udøve sin baktericide virkning; den omtalte forskel i den baktericide virkning beror på, at Rivanol ikke optages i blodlegemerne i et konstant forhold, men den optagne absolutte Rivanolmængde varierer, noget *Morgenroth* også selv har givet udtryk for ved at ansætte det ovenfor omtalte forhold mellem Rivanol i vædsken over blodlegemerne og i blodlegemerne til 1:3 — 1:6; et eksakt mål lader sig ikke for tiden fastsætte. — Disse omstændigheder spiller nu imidlertid ingen rolle i den sammenhæng, i hvilken vi her skal se på forsøgene, idet man ser, at den nævnte kombination af Rivanol og blodlegemer i løbet af 24 timer er i stand til at bringe hæmolytiske streptococcer over i en grøn modifikation. Jeg vil nu straks gøre opmærksom på, at det ikke lykkedes for mig at føre enhver hæmolytisk streptococ over i denne grønne modifikation; foruden de 2 nævnte, *Str. G* og *M I*, lykkedes det med *Str. 45*, *Str. Hansen III*, *Str. Lester*, *Str. 290*, *Str. F*, *Str. Edle*, *Str. 438*, *Str. Rose*, *Str. 420*, hvorimod det ikke lykkedes med *Str. Hansen I* og *Str. Else*.

De nedenfor omtalte modificerede streptococcer blev fremstillet som ovenfor angivet og vist i reagensglasforsøg; for ikke at bruge mere plads end højst nødvendig, vil jeg derfor indskrænke mig til at beskrive de enkelte nye modifikationer.

Ved indstilling af *Str. 45* mod Rivanolblod fik jeg *Str. B 456* og *Str. B 457*.

Str. B 456 stammede fra blodagarpladen fra koncentrationen 1:160000; den voksede i hesteserumbouillon uklart med sparsomt bundfald, og på blodagar med store, flade, grålige, ikke hæmolytiske kolonier.

Str. B 457 stammede fra koncentrationen 1:320000 og voksede på samme måde som *B 456*.

Man vil først bemærke, at disse 2 former ikke er grønne, men grålige; fælles for dem og de andre er tabet af hæmolyse; at det ikke drejer sig om forureninger viste dels mikroskopi, dels nedennævnte virulensforsøg.

Forsøg 135.

Virulensindstilling af *Str. 45* i subcutis muris. Str. 45: 24 timers hesteserumbouillon. Musene dræbt efter 24 timers forløb.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd fra subcutis på blodagar
1	0,2 ccm fuldkultur	+	+++
2	0,2 » 1/10 fortynding	+	+++
3	0,2 » 1/100 »	+	+++
4	0,2 » 1/1000 »	+	+++

} store, slimede,
hæmolytiske
kolonier

Forsøg 136.

Virulensindstilling af *Str. B. 456* i subcutis muris. Str. B 456: som ovenfor.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis
1	0,2 ccm fuldkultur	+	+++ store, slimede, hæmolytiske kolonier
2	0,2 » 1/10 fortynding	0	0
3	0,2 » 1/100 »	0	0
4	0,2 » 1/1000 »	0	0

Forsøg 137.

Virulensindstilling af *Str. B 457* i subcutis muris. Str. B 457: som ovenfor.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd fra subcutis på blodagar
1	0,2 ccm fuldkultur	+	+++
2	0,2 » 1/10 fortynding	+	+++
3	0,2 » 1/100 »	0	0
4	0,2 » 1/1000 »	0	0

} fine, grønsorte,
ikke hæmoly-
tiske kolonier

Ser vi nu på disse forsøg, bemærkes jo først en udtalt virulenssvækkelse hos de modificerede former, mest udtalt hos Str. B 456, der som ovenfor nævnt kom fra koncentrationen 1:160000; men netop hos denne form ser vi efter musepassagen tilbage-slaget i den oprindelige form: de store, slimede hæmolytiske kolonier. Med Str. B 457 kommer der en overgang til en grøn-sort, ikke hæmolytisk streptococ (mikroskopi viste typiske streptococcer); disse forhold synes mig en bekræftelse på, at det ikke drejer sig om forureninger, men virkelig er en for-andring i streptococcernes livsytringer. Forsøgene viser pany,

at man ikke paa forhånd af en enkelt eller flere forandringer i en streptococs udseende paa næringssubtrater kan afgøre, hvilke ændringer, der er foregået i dens biologiske egenskaber; hvis man erindrer sig de tidligere pag. 86 omtalte forsøg med Str. 45, konstaterer man, at virulenssvækkelse hos denne streptococ under indflydelse af Rivanol kan indtræde:

- 1) med tab af slimet konsistens, men bevarelse af hæmolyse,
- 2) med tab af slimet konsistens, tab af hæmolyse, men uden grønfarvning af kolonierne og det kolonierne omgivende medium.

I de tidligere omtalte forsøg med Str. 45 var jeg gået ud fra som arbejdsgrundlag, at et eventuel tab af slimet konsistens kunde tydes som overgang til den grønne, ikke hæmolytiske form; denne antagelse, synes jeg, får en bekræftelse i forsøg 137, hvor denne grønne, ikke hæmolytiske form netop optræder ved udsæd fra phlegmonerne, fremkaldt af Str. B 457, der ikke var grøn, og som ikke viste hæmolyse. Undersøgelserne over forgæring findes sammen med de øvrige forgæringsundersøgelser. —

Fra Str. G i forsøg 131 (pag. 151) fik jeg fra blodagarplade nr. 4 Str. B 466 og fra nr. 9 Str. B 467. — Str. B 466 voksede i hesteserumbouillon næsten klart med bundfald, hvorimod Str. B 467 voksede plumret med bundfald. Begge viste på blodagar fine, grønsorte, ikke hæmolytiske kolonier. Fra forsøg 132 (pag. 151) blodagarplade nr. 7, stammer Str. B 468, der i hesteserumbouillon voksede svagt plumret med bundfald, og som på blodagar dannede grålige, ikke hæmolytiske kolonier. Disse 3 modifikationer samt »stammoderen« blev nu på samme dag indstillet i virulensforsøg.

Forsøg 138.

Virulensindstilling af Str. G i subcutis muris. Str. G: 24 timers hesteserumbouillonkultur. Musene dræbt efter 24 timers forløb.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd fra subcutis på blodagar
1	0,2 ccm fuldkultur	+	+++
2	0,2 » 1/10 fortynding	+	+++
3	0,2 » 1/100 »	+	+++
4	0,2 » 1/1000 »	+	+++

} fine, hæmolytiske kolonier

Forsøg 139.

Virulensindstilling af *Str. B 466* i subcutus muris. Str. B 466: som i forsøg 138.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra	
			subcutis	
1	0,2 ccm fuldkultur	0	0	
2	0,2 » 1/10 fortynding	0	0	
3	0,2 » 1/100 »	0	0	
4	0,2 » 1/1000 »	0	0	

Forsøg 140.

Virulensindstilling af *Str. B 467* i subcutis muris. Str. B 467: som i Forsøg 138.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd fra subcutis på	
			blodagar	
1	0,2 ccm fuldkultur	+	+++	} fine, grønsorte, ikke hæmoly- tiske kolonier
2	0,2 » 1/10 fortynding	0	+	
3	0,2 » 1/100 »	0		
4	0,2 » 1/1000 »	0		0

Forsøg 141.

Virulensindstilling af *Str. B 468* i subcutis muris. Str. B 468: som i forsøg 138.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd fra subcutis på	
			blodagar	
1	0,2 ccm fuldkultur	0	0	
2	0,2 » 1/10 fortynding	0	0	
3	0,2 » 1/100 »	0	0	
4	0,2 » 1/1000 »	0	0	

Også disse forsøg viser en vel udtalt virulensophævelse, henholdsvis -svækkelse og ligesom i den foregående række ser vi, at forandringen er mest udtalt hos den, der stammede fra den stærkeste koncentration (Str. B 466 fra koncentrationen 1:80000).

Ved indstilling af Str. Hansen III mod Rivanolblod fremkom fra blodagarpladen fra koncentrationen 1:80000 Str. B 470 og fra koncentrationen 1:2560000 Str. B 471. Str. B 470 voksede i hestserumbouillon klart med bundfald og på blodagar med fine, små, tørre, grønsorte, ikke hæmolytiske kolonier. Str. B 471 voksede i hestserumbouillon plumret med bundfald og på blodagar som Str. B 470.

Forsøg 142.

Virulensindstilling af *Str. Hansen III* i subcutis muris. *Str. Hansen III*: : 24 timers hesteserumbouillonkultur. Musene dræbt efter 24 timers forløb.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis
1	0,2 ccm fuldkultur	+	+++ } store, slimede,
2	0,2 » 1/10 fortynding	+	+++ } hæmolytiske
3	0,2 » 1/100 »	+	+++ } kolonier
4	0,2 » 1/1000 »	0	0

Forsøg 143.

Virulensindstilling af *Str. B 470* i subcutis muris. *Str. B 470*: som i forsøg 142.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis
1	0,2 ccm fuldkultur	0	0
2	0,2 » 1/10 fortynding	0	0
3	0,2 » 1/100 »	0	0
4	0,2 » 1/1000 »	0	0

Forsøg 144.

Virulensindstilling af *Str. B 471* i subcutis muris. *Str. B 470*: som i forsøg 142.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis	
1	0,2 ccm fuldkultur	+	+++ } dels store, sli-	
2	0,2 » 1/10 fortynding	0	+	tiske kolonier,
3	0,2 » 1/100 »	0	+	dels fine, tørre,
				ikke hæmoly-
				tiske kolonier
4	0,2 » 1/1000 »	0		0

Denne række bekræfter de tidligere resultater; ligeledes viser det sig atter, at der ikke kan være tale om forureninger, idet tilbageslaget i udgangsformen i forsøg 144 markerer forbindelsen mellem den modificerede og ikke modificerede streptococ, således som det også er vist i tidligere forsøg; man kunde måske indvende mod disse sidste forsøg, at de forløb med en lidt for absolut regelmæssighed, som man ellers ikke træffer i

biologiske forsøgsrækker; det følgende forsøg viser imidlertid et afvigende forhold; det drejer sig om Str. M I fra forsøg nr. 134 (pag. 152); der blev her dyrket videre fra blodagarplade nr. 4; den kaldtes B 462; tillige dyrkedes fra blodagarplade nr. 8 (koncentrationen 1:2560000); den kaldtes B 463. B 462 voksede i hesteserumbouillon plumret med bundfald og på blodagar med fine, sarte, grønsorte, ikke hæmolytiske kolonier; B 463 viste de samme kulturelle forhold i disse medier.

Forsøg 145.

Virulensindstilling af *Str. M I* i subcutis muris. Str. M I: 24 timers hesteserumbouillonkultur. Musene dræbt efter 24 timers forløb.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis
1	0,2 ccm fuldkultur	+	+++
2	0,2 » 1/10 fortynding	+	+++
3	0,2 » 1/100 »	+	+++
4	0,2 » 1/1000 »	0	+

} fine, tørre,
hæmolytiske
kolonier

Forsøg 146.

Virulensindstilling af *Str. B 462* i subcutis muris. Str. B 462: som i forsøg 145.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis
1	0,2 ccm fuldkultur	+	+++
2	0,2 » 1/10 fortynding	+	+++
3	0,2 » 1/100 »	+	+++
4	0,2 » 1/1000 »	0	+

} fine, tørre,
hæmolytiske
kolonier

Forsøg 147.

Virulensindstilling af *Str. B 463* i subcutis muris. Str. B 463: som i forsøg 145.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis
1	0,2 ccm fuldkultur	+	+++
2	0,2 » 1/10 fortynding	+	+++
3	0,2 » 1/100 »	+	+++
4	0,2 » 1/1000 »	0	0

} dels fine, tørre,
ikke hæmolytiske kolonier,
dels ikke hæmolytiske kolonier uden grønfarvning

I denne række ser man absolut ingen forskel på udgangsstreptococcens og de modificerede stammers forhold, ligesom disse sidste begge efter musepassagen slår tilbage i det oprindelige udseende.

Jeg mente også, det kunde have interesse at undersøge de allerede forandrede streptococcers forhold; til dette formål blev Str. B 225 indstillet mod Rivanolblod; fra blodagarpladen, svarende til koncentrationen 1:10000 blev der dyrket videre; den kaldtes B 460; fra koncentrationen 1:320000 blev der også dyrket videre; den kaldtes B 461.

B 460 voksede i hesteserumbouillon plumret med bundfald og på blodagar med fine, grønsorte, ikke hæmolytiske kolonier.

B 461 voksede i hesteserumbouillon plumret med bundfald; men ved første udsæd på blodagar viste der sig små, grågrønne kolonier, hvoraf nogle var hæmolytiske, andre ikke hæmolytiske; fra de hæmolytiske kolonier dyrkedes videre; stammen kaldtes B 60; ligeså fra de ikke hæmolytiske kolonier; stammen kaldtes B 61.

B 60 voksede i hesteserumbouillon plumret med bundfald og på blodagar med rent hæmolytiske kolonier.

B 61 voksede i hesteserumbouillon plumret med bundfald og på blodagar med grønsorte, ikke hæmolytiske kolonier.

Sammenlignende virulensindstillingsforsøg viste nu følgende:

Forsøg 148.

Virulensindstilling af Str. B 225 mod Rivanol i subcutis muris. Str. B 225: 24 timers hesteserumbouillonkultur. Musene dræbt efter 24 timers forløb.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis	
1	0,2 ccm fuldkultur	+	+++	} fine, tørre, hæmolytiske kolonier
2	0,2 » 1/10 fortynding	+	+++	
3	0,2 » 1/100 »	+	+++	
4	0,2 » 1/1000 »	+	+++	

Forsøg 149.

Virulensindstilling af Str. B 460 i subcutis muris. Str. B 460: som i forsøg 148.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis
1	0,2 ccm fuldkultur	0	0
2	0,2 » 1/10 fortynding	0	0
3	0,2 » 1/100 »	0	0
4	0,2 » 1/1000 »	0	0

Forsøg 150.

Virulensindstilling af *Str. B 461* i subcutis muris. Str. B 461: som i forsøg 148.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis
1	0,2 ccm fuldkultur	+	+++ } fine, tørre,
2	0,2 » 1/10 fortynding	+	+++ } hæmolytiske
3	0,2 » 1/100 »	+	+++ } kolonier
4	0,2 » 1/1000 »	0	0

Forsøg 151.

Virulensindstilling af *Str. B 60* i subcutis muris. Str. B 60: som i forsøg 148.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis
1	0,2 ccm fuldkultur	+	+++ } fine, tørre,
2	0,2 » 1/10 fortynding	+	+++ } hæmolytiske
3	0,2 » 1/100 »	+	+++ } kolonier
4	0,2 » 1/1000 »	+	+++ }

Forsøg 152.

Virulensindstilling af *Str. B 61* i subcutis muris. Str. B 61: som i forsøg nr. 148.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Udsæd på blodagar fra subcutis
1	0,2 ccm fuldkultur	0	0
2	0,2 » 1/10 fortynding	0	0
3	0,2 » 1/100 »	0	0
4	0,2 » 1/1000 »	0	0

Ser man på disse forsøg, lægger man først og fremmest mærke til, at Str. B 225, da den nu efter 2½ måneds forløb bliver indstillet på ny i et virulensforsøg, har genvundet sin virulens, trods stadig grøn vækst på blodagar, samt at den nu ved en

mussepassage genvinder sin hæmolyse, men antager ikke slimet konsistens (man erindrer, at Str. B 225 stammer fra den slimede Str. Hansen III); Str. B 460 og B 61 var ganske avirulente, hvorimod Str. B 461 og B 60, hvor den første har både ikke-hæmolytiske og hæmolytiske kolonier, den anden var ren hæmolytisk, har samme virulens som Str. B 225; disse to, B 461 og B 60 viste efter musepassagen ikke noget tilbageslag i den oprindelige, slimede form.

Str. B 457 blev indstillet mod Rivanolblod på sædvanlig måde; fra den først bevoksede plade (svarende til koncentrationen 1:80000) dyrkedes videre; den kaldtes B 530; den voksede i hesteserumbouillon plumret med bundfald og på blodagar med fine, grønne, ikke-hæmolytiske kolonier; med Str. 45, Str. B 457 og B 530 blev der nu gjort sammenlignende virulensforsøg.

Forsøg 153.

Virulensindstilling af Str. 45 i subcutis muris. Str. 45: 24 timers hesteserumbouillonkultur. Musene dræbt i diagnostisk øjemed efter 24 timers forløb.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Vækst ved udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/100 fortynding	+	+++ } store, slimede,
2	0,2 » 1/1000 »	+	+++ } hæmolytiske
3	0,2 » 1/10000 »	+	+++ } kolonier

Forsøg 154.

Virulensindstilling af Str. B 457 i subcutis muris. Str. B 457: som i forsøg 153.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Vækst ved udsæd på blodagar
1	0,2 ccm fuldkultur	0	+++ } grønne, ikke
2	0,2 » 1/10 fortynding	0	+++ } hæmolytiske
			+++ } kolonier

Forsøg 155.

Virulensindstilling af Str. B 530 i subcutis muris. Str. B 530: som i forsøg 153.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Vækst ved udsæd på blodagar
1	0,2 ccm fuldkultur	0	+++ grønne, ikke hæmolytiske kolonier
2	0,2 » 1/10 fortynding	0	+(+) som nr. 1, med enkelte store, slimede, hæmolytiske kolonier

Man ser den store forskel i virulensen (jeg skal bemærke, at det samme forsøg efter 12 ugers forløb viste akkurat samme resultat); endvidere bemærker man tilbageslaget hos Str. B 530 i den slimede, hæmolytiske form.

Str. B 471 (se pag. 156), der stammede fra Str. Hansen III, blev også undersøgt efter 12 ugers forløb med hensyn til virulenssvækkelsens varighed.

Forsøg 156.

Virulensindstilling af *Str. Hansen III* i subcutis muris. Str. Hansen III: 24 timers hesteserumbouillonkultur. Musene dræbt efter 24 timers forløb.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Vækst ved udsæd på blodagar
1	0,2 ccm 1/100 fortynding	+	+++ } store, slimede, hæmolytiske kolonier
2	0,2 » 1/1000 »	+	
3	0,2 » 1/10000 »	+	

Forsøg 157.

Virulensindstilling af *Str. B 471* i subcutis muris. Str. B 471: som i forsøg 156.

Nr.	Inficerende mængde	Phlegmone	Vækst ved udsæd på blodagar
1	0,2 ccm fuldkultur	0	+++ } store, slimede, hæmolytiske kolonier
2	0,2 » 1/10 fortynding	0	

I dette forsøg ser vi altså, at en anden af Str. Hansen III afledet modifikation bevarer sin virulenssvækkelse; men efter musepassagen ser vi, at den slår over i sin slimede udgangsform.

Foruden de senere nævnte prøver (galdeopløselighed, agglu-

mination og forgæringsforhold) på pneumococcer, har *Morgenroth* som differentialdiagnostisk hjælpemiddel foreslået undersøgelse for pneumococcens resistens overfor Optochin, idet *Morgenroths* tidligste arbejder på chemotherapiens område har vist pneumococernes store følsomhed overfor Optochin. Jeg har også undersøgt disse forhold, idet jeg mente, at det var tænkeligt, at en omstemning hos de modificerede streptococcer over mod pneumococsiden ret tidligt vilde give sig til kende ved en forøget følsomhed overfor Optochin; Optochinforsøgene blev anstillet i reagensglas med Optochinhydrochlorid, og med samme fortyndinger som de tidligere anførte Rivanolreagensglasforsøg, ligesom medium var hesteserumbouillon, volumen 2 ccm og den pågældende streptococ blev benyttet i 24 timers hesteserumbouillonkultur, i fortynding 1/100 og mængde: 1 dråbe.

Str. Bl., der var en ægte streptococcus viridans, viste under disse forhold rigelig vækst i koncentrationen 1:20000; Str. Hansen III viste vækst i koncentrationen 1:10000, ligeså Str. 45, Lester, Moltke, M I og Nors II. Af modificerede streptococcer blev nedennævnte undersøgt på samme måde og de viste ligeledes alle vækst i koncentrationen 1:10000 (Str. B 225, B 471, B 467, B 524, B 457, B 530, B 460, B 61, B 525, B 193, B 528, B 1528, B 526); altså, nogen følsomhed overfor Optochin kunde ikke påvises, tværtimod voksede de alle udmærket, når der var tilsat Optochin.

De ovenfor anførte, sammenlignende virulensforsøg havde vist, at de modificerede streptococcer som regel mistede virulensen, udtrykt ved evnen til phlegmonedannelse; denne methode til virulensprøvelse er imidlertid som anført tidligere, af nyere dato; som regel har tidligere forskere anvendt intraperitoneal eller intravenøs infektion som virulensprøve; for pneumococernes vedkommende er den intraperitoneale podning som bekendt den almindeligste og bedste prøve, idet pneumococerne har en høj virulens for mus ved intraperitoneal podning; hvis derfor de modificerede streptococcer skulde vise nogen tilbøjelighed til at antage pneumococgenskaber, kunde man vente, at dette også vilde give sig til kende ved en udtalt virulens overfor mus ved intraperitoneal podning; de i den anledning anstillede forsøg faldt således ud:

Forsøg 158.

Virulensindstilling af Str. 45 i peritoneum muris. Str. 45: 24 timers hesteserumbouillonkultur. Musene lades i live til spontan død.

Nr.	Inficerende mængde	Fundet død		Udsæd på blodagar fra			
		døgn	peritoneum	milt	cor		
1	0,3 ccm fuldkultur	1	+++	+++	+++	} alle store, slimede, hæmo- lyt. kol.	
2	0,3 » 1/10 fort.	1	+++	+++	+++		
3	0,3 » 1/100 »	3	+++	+++	+++		
(stor peritonitis)							

(stor peritonitis)

Forsøg 159.

Virulensindstilling af Str. B 457 i peritoneum muris. Str. B 457: som i forsøg 158.

Nr.	Inficerende mængde	Fundet død efter antal døgn	
1	0,3 ccm 1/100 fort.		
2	0,3 » 1/1000 »	alle 3 mus levede efter 3 måneders forløb	
3	0,3 » 1/10000 »		

Forsøg 160.

Virulensindstilling af Str. B 530 i peritoneum muris. Str. B 530: som i forsøg 158.

Nr.	Inficerende mængde	Fundet død efter antal døgn	
1	0,3 ccm 1/100 fort.		
2	0,3 » 1/1000 »	alle 3 mus levede efter 3 måneders forløb	
3	0,3 » 1/10000 »		

Forsøg 161.

Virulensindstilling af Str. Hansen III i peritoneum muris. Str. Hansen III: som i forsøg 158.

Nr.	Inficerende mængde	Fundet død		Udsæd på blodagar fra			
		døgn	peritoneum	milt	cor		
1	0,3 ccm fuldkultur	1	+++	+++	+++	} alle store, slimede, hæmo- lyt. kol.	
2	0,3 » 1/10 fort.	3	+++	+++	+++		
3	0,3 » 1/100 »	4	+++	+++	+++		

Forsøg 162.

Virulensindstilling af *Str. B 471* i peritoneum muris. *Str. B 471*: som i forsøg 158.

Nr.	Inficerende mængde	Fundet død efter antal døgn
1	0,3 ccm 1/100 fort.	
2	0,3 » 1/1000 »	alle 3 mus levede efter 3 måneders forløb
3	0,3 » 1/10000 »	

Resultatet af disse forsøg er, at udgangsstreptococcerne havde en høj virulens ved intraperitoneal podning overfor mus, hvorimod de modificerede streptococcer overhovedet ikke viste antydning af virulensforøgelse; de havde tværtimod i de angivne, ret høje koncentrationer ingen virulens overfor mus ved intraperitoneal podning.

Desuden foretog jeg de senere omtalte forsøg med hensyn til visse af de modificerede streptococcers galdeopløselighed og agglutinationsforhold, hvilke forsøg heller ikke gav noget holdpunkt for en omstemning i retning af pneumococegenskaber.

Da jeg imidlertid havde set, at Rivanolblod havde en udtalt evne til at forandre streptococcerne, mente jeg at burde forsøge om ikke fortsat dyrkning i Rivanolblod kunde influere stærkere på allerede modificerede streptococcer; jeg undersøgte til dette formål *Str. B 193*, *Str. B 225* og *Str. B 546* (der stammede fra *Str. B 471*); disse streptococcer blev nu udsået i Rivanolblodhesteserumbouillon (koncentration 1:80000) med volumen 2 ccm; glassene blev stillet i thermostat ved 37° C. i 24 timer; derefter blev de sået ud på blodagar, endvidere blev der fra glassene sået en ny kultur ud under samme forhold (generation II); efter 24 timers forløb blev generation III grundlagt, og således fremdeles.

Endvidere blev der hver dag sået ud på blodagar (se senere pag. 170) fra hver generation for at se, hvor lang tid væksten holdt sig under disse forhold og for at have en ældre kultur til rådighed; kulturerne fik lov til at stå i 60 dage, og det viste sig, at der stadig var vækst fra glassene, så længe vædsken ikke var indtørret, hvilket kun var tilfældet for II og III generations vedkommende.

30 dage efter første udsåning blev der taget kulturer til

videredyrkning og forsøg fra generation I, generation IX og generation XVII, hvilken var den sidste generation; disse blev nu dyrket videre på sædvanlig måde i hesteserumbouillon og på blodagar; de kaldtes: Str. B 546 I — Str. B 193 I — Str. B 225 I (generation I var 30 dage gammel).

Str. B 546 IX — Str. B 193 IX — Str. B 225 IX (generation IX var 20 dage gammel).

Str. B 546 XVII — Str. B 193 XVII — Str. B 225 XVII (generation XVII var 9 dage gammel).

Med undtagelse af Str. B 546 I, der på blodagar dannede fine, små, svagt hæmolytiske kolonier, dannede resten grønne, ikke-hæmolytiske kolonier.

Alle ni blev indstillet mod Optochinhydrochlorid, på den tidligere omtalte måde; der viste sig herved ikke nogen resistenssvækkelse, idet de voksede udmærket i koncentrationen 1:10000.

Ved virulensindstilling i peritoneum muris viste der sig nedennævnte resultat:

Forsøg 163.

Virulensindstilling af de ovennævnte streptococcer i peritoneum muris.

Streptococcens nr.	Musenes nr.	Inficerende mængde			Fundet død efter antal døgn
B 546 I	1	0,3 ccm	1/100	fortynding	levede endnu
	2	0,3 »	1/1000	»	efter 30 dages
	3	0,3 »	1/10000	»	forløb
B 193 I	1	0,3 »	1/100	»	som ovenfor
	2	0,3 »	1/1000	»	
	3	0,3 »	1/10000	»	
B 225 I	1	0,3 »	1/100	»	som ovenfor
	2	0,3 »	1/1000	»	
	3	0,3 »	1/10000	»	
B 546 IX	1	0,3 »	1/100	»	som ovenfor
	2	0,3 »	1/1000	»	
	3	0,3 »	1/10000	»	

Streptococcens nr.	Musenes nr.	Inficerende mængde				Fundet død efter antal døgn
B 193 IX	1	0,3	»	1/100	»	som ovenfor
	2	0,3	»	1/1000	»	
	3	0,3	»	1/10000	»	
B 225 IX	1	0,3	»	1/100	»	som ovenfor
	2	0,3	»	1/1000	»	
	3	0,3	»	1/10000	»	
B 546 XVII	1	0,3	»	1/100	»	som ovenfor
	2	0,3	»	1/1000	»	
	3	0,3	»	1/10000	»	
B 193 XVII	1	0,3	»	1/100	»	som ovenfor
	2	0,3	»	1/1000	»	
	3	0,3	»	1/10000	»	
B 225 XVII	1	0,3	»	1/100	»	som ovenfor
	2	0,3	»	1/1000	»	
	3	0,3	»	1/10000	»	

Altså heller ikke på denne måde kunde man påvise nogen virulensforøgelse for musene ved intraperitoneal infektion.

De omtalte *modificerede streptococcer* har jeg endvidere undersøgt med hensyn til *galdeopløselighed*, idet jeg fra en 24 timers hesteserumbouillonkultur satte 0,3 ccm kultur til 0,2 ccm galde i et mikroreagensglas; *ingen af de modificerede streptococcer viste galdeopløselighed*.

Endvidere har jeg undersøgt en del af de *modificerede streptococcer* og *enkelte originale streptococcer med pneumococsera*, for om der mulig ad denne vej skulde vise sig noget i retning af en overgang fra streptococcer til pneumococcer. Vanskeligheden ved disse undersøgelser lå i, at streptococcerne som bekendt er spontant agglutinerende.

Jeg forsøgte at komme uden om denne vanskelighed ved at dyrke streptococcerne på den af *R. D. Herrold* angivne måde (69), hvor man dyrker i nogen tid på ascitesagar tilsat sekundært natriumfosfat; pladerne omsås daglig og udsåningen sker fra en opslemning i fysiologisk kogsaltopløsning; efter at dette er gentaget 6 gange, sås ud i det sædvanlige, flydende medium;

herved viste det sig, at man i en del, men ikke i alle tilfælde, kunde få en homogensuspension af streptocockerne i hesteserumbouillon; af en fuldkultur, fremstillet på denne måde tilsatte jeg 0,3 ccm til de sædvanlige typepneumococsera, af hvilke jeg anvendte 0,2 ccm 1/10 fortynding, således at jeg havde et totalvolumen på 0,5 ccm med en reel serumfortynding på 1:25.

Forsøg 164.

Streptococ	Modificeret streptococ stammende fra	Pneumococserum type							
		I		II		III		Saltvand	
		Agglutination efter							
		2 t.	24 t.	2 t.	24 t.	2 t.	24 t.	2 t.	24 t.
Blume	—	(+)	+	0	+	0	+	0	0
B 524	Str. Blume	(+)	+	0	0	0	+	+	0
B 467	Str. G.	0	+	0	+	0	+	0	+
B 471	Str. Hansen III	+	+	0	+	0	+	0	0
B 546	»	+	+	+	+	+	+	+	+
Hansen III	—	0	(+)	0	(+)	0	(+)	0	(+)
B 225	Str. Hansen III	0	0	0	0	0	0	0	0
Nors II	—	0	0	0	0	0	0	0	0
B 193	Str. Nors II	0	0	0	0	0	0	0	0
B 546 I	Str. Hansen III	+	+	+	+	+	+	+	+
B 546 IX	»	+	+	+	+	+	+	+	+
B 546 XVII	»	+	+	+	+	+	+	+	+
B 225 I	»	0	0	0	0	0	0	0	0
B 225 IX	»	0	0	0	0	0	0	0	0
B 225 XVII	»	0	0	0	0	0	0	0	0
B 193 I	Str. Nors II	0	0	0	0	0	0	0	0
B 193 IX	»	0	0	0	0	0	0	0	0
B 193 XVII	»	0	0	0	0	0	0	0	0

Dette forsøg giver efter min mening heller ikke støtte for, at streptocockerne skulde kunne gå over til pneumococcer; de agglutinationer, der findes, skyldes efter min mening, at spon-tanagglutinationen ikke var ophævet og viser, at den omtalte methode ikke har egnet sig for disse pyogene streptococcer.

Jeg har i dette afsnit undersøgt et større antal streptococcer, som har været under påvirkning af Rivanol, bundet til erythro-cyter. Også på dette område bekræfter mine undersøgelser *Morgenroths* og hans medarbejders, idet *overgangen fra viru-*

lent, hæmolytisk streptococ til avirulent, ikke hæmolytisk form sker langt hurtigere og mere regelmæssigt, når Rivanolet er bundet til erythrocyter. (Forsøg 131, 132 og 134) (Side 150, 152, 156, 157 og 158). I forsøg 129, 131, 132 og 134 er vist Rivanol-blodets stærkt bactericide virkning.

Side 159 og 160 har jeg undersøgt virkningen af Rivanol-blod på en allerede modificeret streptococ. Herved viser det sig, at en hæmolytisk, slimet streptococ (Hansen III), der under indflydelse af Rivanol i reagensglas er blevet ikke-hæmolytisk (Str. B 225), efter ca. 10 ugers dyrkning på Rivanol-fri substrater har genvundet udgangsstreptococcens virulens (Str. Hansen III), men har beholdt sit ikke-hæmolytiske udseende. Efter en musepassage genvinder den sin hæmolytiske evne, men antager ikke slimet udseende som udgangsstreptococcen. Påvirkes nu denne modificerede streptococ med Rivanol-blod i 2 forskellige koncentrationer (1:10000 og 1:320000) får man fra den højeste koncentration ikke-hæmolytiske former, der er ganske avirulente; fra den svageste koncentration får man en streptococ, der ved første udsæd på blodagar viser sig at bestå af ikke-hæmolytiske kolonier og hæmolytiske, ikke-slimede kolonier. Ved nærmere undersøgelser viser det sig, at kun de rent ikke-hæmolytiske former er avirulente, hvorimod den blandede form og hæmolytiske form er virulente.

Forsøg med andre streptococcer i dette afsnit har givet det samme resultat: ikke-hæmolytiske former er avirulente, hæmolytiske former er virulente, (bortset fra de nævnte undtagelser).

Endvidere har jeg konstateret en undtagelse fra reglen om de anhæmolytiske formers avirulens (forsøg 145, 146 og 147, side 158), idet de to anhæmolytiske modificationer havde samme virulens som den hæmolytiske udgangsstreptococ; ved dyrkning fra subcutanvævet viste der sig hos disse tilbageslag i den hæmolytiske form.

Det er endvidere fundet, at visse, ret få hæmolytiske streptococcer ikke heller på denne måde lader sig overføre i anhæmolytiske modificationer (pag. 153). Blandt disse er een, Str. Hansen I (pag. 124), hvis ene efterkommer, Str. Hansen III, havde vist sig meget tilbøjelig til at gå over i ikke-hæmolytiske, avirulente former (se pag. 136—137). Den eneste for-

skel på Str. Hansen I og Str. Hansen III er den, at den første aldrig har været under indflydelse af Rivanol, hvorimod Str. Hansen III stammer fra den samme phlegmone (hos menneske), men efter at denne 2 gange havde været behandlet med Rivanol; dette tillader en formodning om, at Rivanol også i den menneskelige organsime kan fremkalde sådanne forandringer hos hæmolytiske streptococcer, at de ved senere påvirkninger ret let går over i ikke-hæmolytiske avirulente former.

Som nævnt lige ovenfor fandtes der een gang ikke-hæmolytiske former med fuld virulens; imidlertid viste disse streptococcer sig ved udsæd fra subcutantvævet at være hæmolytiske. Hos en anden streptococ (Str. 45, pag. 153—154, forsøg 135, 136 og 137) finder vi en stærk virulenssvækkelse, men ved dyrkning fra subcutantvævet i forsøg 136 får vi et tilbageslag i hæmolytisk, slimet streptococ. *Det viser, at de forandringer, der fremkaldes hos streptococcerne under indflydelse af Rivanol, er meget varierende, og at de forskellige biologiske forandringer ikke — som oprindeligt angivet — constant følges ad; som regel følges hæmolyse og virulensstab ad, men der er i mine forsøg påvist hæmolysetab uden virulenssvækkelse, ligesom jeg har set virulenssvækkelse uden hæmolysetab. Endelig har jeg hos slimede streptococcer set tab af slimproducerende evne følges med virulenssvækkelse, men heller ikke dette forhold er konstant.*

Endelig har jeg i dette afsnit undersøgt, om de modificerede streptococcer antog een eller flere af de egenskaber, der er karakteristisk for pneumococcerne. Anledningen hertil var de af *Morgenroth* og hans medarbejdere gjorde iagttagelser over pneumococcers overgang til hæmolytiske streptococcer (35, 43), således som omtalt i den historiske oversigt (pag. 28, 29 og 30).

Jeg har undersøgt de modificerede streptococcers virulens ved intraperitoneal inoculation og fundet, at de også på denne måde er avirulente, altså ikke har pneumococcernes stærke virulens. Jeg har undersøgt deres galdeopløselighed og fundet, at de modificerede streptococcer ikke er galdeopløselige.

Jeg har undersøgt en række modificerede streptococcers agglutinationsforhold overfor pneumococotypesera; jeg har ved disse undersøgelser ikke fundet holdepunkt for pneumococcegenskaber hos de modificerede streptococcer.

Endvidere har jeg undersøgt de modificerede streptococcer med henblik på deres følsomhed overfor Optochin; alle de modificerede streptococcer viste stor Optochin-resistens, hvilket taler mod, at de skulde have antaget pneumocockkarakterer.

Endelig har jeg dyrket 3 modificerede streptococcer i Rivanol-blod gennem længere tid. Efter 30 dages forløb udtog jeg til undersøgelse 3 forskellige generationer af forskellig alder og undersøgte dem med henblik på pneumococegenskaber som lige ovenfor beskrevet. Ingen af disse viste nogen egenskab, der er karakteristisk for pneumococcer.

Det er altsaa ikke lykkedes at konstatere overgang fra hæmolytiske streptococcer gennem anhæmolytiske streptococcer til pneumococcer ved experimentelle anordninger, som var analoge med dem, der af Morgenroth og hans medarbejdere var anvendt, da de konstaterede overgang fra pneumococ til hæmolytisk streptococ.

UNDERSØGELSER OVER NORMALE, PYOGENE
STREPTOCOCCERS GÆRINGSEVNE, SAMT
UNDERSØGELSER OVER RIVANOL-PÅVIRKEDE
STREPTOCOCCERS GÆRINGSEVNE

Undersøgelser over Hæmolysetypen.

Som led i disse undersøgelser indgår de undersøgelser over de pyogene streptococcers gæringsevne, som er angivet i tabellerne (p. 176-179); jeg har delt dem i originale streptococcer og modificerede streptococcer; hos en del af de modificerede streptococcer består »modificationen« egentlig kun i, at de i kortere eller længere tid har været udsat for Rivanol-påvirkning i organismen; det drejer sig om alle de streptococcer, der har vedtegningen L og som stammer fra et stort overlevelsesforsøg med Str. 45; når jeg tog dem med, var grunden den, at jeg tænkte mig muligheden af, at forandringer i gæringsevnen kunde optræde som første symptom på en forandring af streptococcen.

Der foreligger i håndbøger og spredte artikler en mængde arbejder over streptococcernes gæringsforhold; såvidt jeg har kunnet opdage har foruden *Mejlbo* (53) kun *Gordon* (54), der som bekendt angav en inddeling af streptococcerne efter deres gæringsforhold, fundet Inulinforgæring (som endda var sjælden) hos den streptococ, han kaldte streptococcus salivarius; men efter min mening foreligger de mest omfattende og de omhyggeligste undersøgelser på dette område herhjemmefra, nemlig *Mejlbo* (53) og *Adsensens* (57) undersøgelser fra Landbohøjskolens Serumlaboratorium samt *Siggaard Andersens* (55) undersøgelser fra Statens Seruminstitut.

F. S. Jones (56) undersøgte i 1918 69 bovine mastitisstreptococcer i 8 sukkerarter, deriblandt Inulin, hvor han kun fandt een streptococ, der forgærede denne sukkerart. De forgærede alle Dextrose, Lactose, Maltose og med en enkelt undtagelse

Saccharose; når fraregnes en enkelt kunde ingen spalte Raffinose, Inulin og Mannit; 54 kunde spalte Salicin. *Adersen* (57) fandt blandt 48 bovine mastitisstammer, at alle spaltede Dextrose og Lactose, 31 tillige Saccharose, 10 stammer yderligere Mannit og 29 stammer yderligere Salicin; ingen spaltede Raffinose, Sorbit, Glycerin, Amygdalin og Arbutin.

Mejlbo (53) undersøgte 101 stammer. Han fandt, at ingen af dem forgærede Xylose, l-Rhamnose, l-Sorbose, Adonit, Dulcit, Inosit, Melizitose.

Alle stammer forgærede d-Glucose, d-Mannose, d-Galactose, d-Fructose og Maltose.

98 stammer forgærede Trehalose, 95 Lactose og Saccharose, 92 Dextrin, 84 Salicin, 29 Arbutin, 24 d-Mannit, 20 Amygdalin, 5 Melibiose, 5 Raffinose, 17 d-Sorbit, 31 Glycogen, 16 Glycerin, 11 Inulin og 1 l-Arabinose.

Siggaard Andersen (55) har i sin disputats om scarlatinastreptococcen undersøgt 19 scarlatinastreptococcers gærings-evne. Han fandt, at alle forgærede Glycogen, Salicin, Maltose, Lactose, Glucose; en enkelt tillige Glycerin og Melizitose, mens alle andre ikke forgærede disse 2 sukkerarter og ingen overhovedet Dulcit, Adonit, Inulin, Raffinose, Erythrit, Arabit, Inosit.

Går man ellers literaturen igennem, finder man, at de fleste forskere hos menneskepathogene streptococcer har fundet evne til spaltning af Dextrose, Lævulose, Galactose, Saccharose, Lactose, Maltose, Salicin, Glucose, Dextrin og Raffinose. (*Hiss* (58), *Gordon* (54), *Andrewes og Horder* (59), *Ruediger* (60), *Davis* (61), *Rosenow* (42), *North og Avery* (62), *Smith og Brown* (63), *Hartzell og Henrici* (64), *Smiths* (65), *Maas* (66).)

De fleste af disse forfattere har også undersøgt forholdet overfor Inulin og fundet, at denne kulhydrat ikke forgæres; kun hos *Smith og Brown* fandtes een streptococ af α -typen (se senere), der forgærede Inulin, hvorimod ingen af β -typen forgærede Inulin.

Den teknik, jeg har anvendt, er den fra serumlaboratoriet angivne, som også i princippet har været anvendt med godt resultat i *Baggers* (67) undersøgelser over enterococcernes gærings-evne; ligesom *Bagger* har jeg anvendt kødekstraktbouillon med 10 % hesteserum; hesteserumtilsætningen anså jeg for hen-

sigtsmæssig, idet streptococcer vokser bedst i dette medium; det forekom mig, at man måtte give dem de bedste vækstbetingelser, for at de kunde udfolde deres gæringsevne. Sukkerarterne er fra *Pfannenstiel* special chemical co. (U. S. A.); i hvert glas var der $\frac{1}{2}$ % af pågældende sukkerart; volumen i hvert glas var 3 ccm og for at gøre fordampningsoverfladen så lille som muligt, anvendtes mikrореagensglas. — Som indikator er anvenndt *Clark og Lubs* Bromkresolpurpur (pH. 5,2 — 6,8) (1,6 % Bromkresolpurpur amerikansk præparat i 95 % alkohol; opløsningen skal opbevares i brun flaske med paraffineret gummiprop). Indikatorvædsken er tilsat i en mængde 0,1 ccm til 100 gram bouillon. Når opløsningen var hældt i reagensglassene, blev disse kogt i strømmende vanddamp ved 100° C. i 12 minutter een gang, hvorefter de var færdige til brug; da jeg anvendte hesteserumbouillon prøvede jeg yderligere glassenes sterilitet ved at lade dem stå 3 dage i thermostat ved 37° for at sikre mig, at de var sterile. Stammerne blev udsået i kulhydratglassene fra 24 timers hesteserumbouillonkulturer i en mængde 1 dråbe fra en Pasteurpipette; fra hesteserumbouillonkulturerne blev samme dag endvidere udsået på blodagar for at sikre sig stammernes renhed. — Kulhydratglassene blev efterset hver dag i 3 uger; i de tilfælde, hvor en stamme forgærede anderledes end de fleste andre, blev forsøget gjort om. Resultaterne findes på omstående tabeller (Side 176—179).

Jeg har undersøgt 29 »normale« stammer; dog skal det bemærkes, at stammerne Nors og Hansen er opført i flere eksemplarer med de vedtegninger, som de fik fra begyndelsen, således at man reelt kun må regne med, at der er 24 stammer, der alle hidrører fra humane, pyogene lidelser, således at der ikke er scarlatina streptococcer imellem.

Ingen af disse streptococcer var i stand til at spalte l-Arabinose, Xylose, l-Rhamnose, Adonit, Arabit, Dulcit, Erythrit, Inosit, Glycerin, Inulin og Melizitose.

Alle spaltede de: d-Galactose, d-Glucose, d-Mannose, Lævulose, Maltose, Dextrin og Stivelse.

9 spaltede tillige d-Mannit, 4 spaltede tillige d-Sorbit; kun 2 spaltede Lactosit, 28 spaltede Lactose, 28 spaltede Saccharose,

4 spaltede Raffinose, 10 spaltede Amygdalin og 28 spaltede Salicin.

Sammenligner vi nu de resultater, forgæringsforsøgene med de Rivanolpåvirkede streptococcer har givet, ser vi, at med hensyn til *l-Rhamnose* stiller forholdet sig således, at 8 rivanolpåvirkede streptococcer, stammende fra Str. 45, er i stand til at spalte dette, ligeså 6 stammende fra Str. Hansen III, 1 stammende fra Str. G, 1 stammende fra Str. M I og 1 stammende fra Str. Nors I. Som man vil se, er ingen af udgangsstreptococcerne i stand til at spalte dette kulhydrat; et lignende forhold træffer vi ved *d-Mannit*, som Str. 45, Str. G, Str. M I og Str. Blume ikke kan spalte, hvad derimod er tilfældet med 5 Rivanolpåvirkede streptococcer fra Str. 45, samt endvidere 2 af Str. 45's efterkommere, der havde gennemgået musepassage (Str. L 5 og Str. L 2); endvidere kan 1 af Str. G's, 1 af Str. M I's og 1 af Str. Blumes Rivanolpåvirkede efterkommere spalte dette kulhydrat. — Overfor *d-Sorbit* var Forholdet det, at 15 af Str. Hansen III's, 1 af Str. G's, 1 af Str. M I's Rivanolpåvirkede efterkommere kunde spalte dette kulhydrat.

Inulin kunde spaltes af 1 Rivanolpåvirket streptococ fra Str. 45 og af 9 Rivanolpåvirkede streptococcer, stammende fra Str. Hansen III, ligeså kunde een af Str. G's og een af Str. Nors' efterkommere spalte dette kulhydrat; ingen af udgangsstreptococcerne var, som nævnt, i stand til at spalte *Inulin*. Spaltning af *Raffinose* kunde konstateres hos 6 af Str. Hansen III's Rivanolpåvirkede efterkommere, hos 1 af Str. G's efterkommere, hos en af Str. Nors' efterkommere, hos 6 af Str. Nors II's efterkommere og hos efterkommeren af Str. Blume; alle de nævnte udgangsstreptococcer kunde ikke spalte *Raffinose*. Endelig kunde 4 af Str. 45's Rivanolpåvirkede efterkommere, og 2 af samme streptococs ikke Rivanolpåvirkede efterkommere spalte *Amygdalin*, hvad Str. 45 ikke kunde; det samme var tilfældet med Str. M I's 2 efterkommere.

l-Arabinose, *Xylose*, *Dulcit*, *Erythrit*, *Lactosit*, *Inosit*, *Melicitose* og *Glycerin* kunde heller ikke spaltes af Rivanolpåvirkede streptococcer.

Fælles for de ovenfor omtalte forgæringar var dette, at de Rivanolpåvirkede streptococcer havde fået evne til at spalte kul-

Tabel I.
Skema over normale, pyogene streptococers gæringsevne.

Streptococ- stammer	Pen- to- ser. Xylose	Me- thyl- pen- to- ser l-Rhamnose	Hexoser d-Galactose d-Glucose d-Mannose Lævulose	Polyvalente alkoholer Adonit Arabid d-Mannit d-Sorbit Dulcit Erythrit Glycerin Lactosit	Cy- close. Inosit	Disac- charider Lactose Maltose Saccharose	Trisac- charider Melizitose Raffinose	Polysac- charider Dextrin Inulin Stivelse	Glyco- sider Amygdalin Salicin
45	0	0	+	+	0	+	0	+	+
Nors I	0	0	+	+	0	+	0	+	+
Nors II	0	0	+	+	0	+	0	+	+
Nors II a	0	0	+	+	0	+	0	+	+
Nors II b	0	0	+	+	0	+	0	+	+
Brun	0	0	+	+	0	+	0	+	+
292	0	0	+	+	0	+	0	+	+
294	0	0	+	+	0	+	0	+	+
374	0	0	+	+	0	+	0	+	+
Edle	0	0	+	+	0	+	0	+	+

253	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
420	+	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	0	0	+	0	0	0	0
290	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
G	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0
Moltke	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lester	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Reinholt	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blume	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hansen I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hansen II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hansen III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
M I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Marine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
281	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
423	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
438	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
443	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
444	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabel II.
Skema over de rivanolpåvirkede streptococers gæringssevne.

Udgangs- streptococ	Rivanol- påvirket streptococ	Pen- to- ser Xylose I-Arabinose	Me- thyl- pen- to- ser I-Rhamnose	Hexoser d-Galactose d-Glucose d-Mannose Lævulose	Polyvalente alkoholer Adonit Arahit d-Mannit d-Sorbit Dulcit Erythrit Lactosit Glycerin	Cy- close Inosit	Disac- charider Lactose Maltose Saccharose	Tri- sac- cha- rider Melizitose Raffinose	Poly- sac- charider Dextrin Inulin Stivelse	Gly- co- sider Amygdalin Salicin
45	45 VII 10	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	B 25	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	B 25 a	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	B 25 b	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	B 991	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	B 992	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	B 692	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	B 691	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	B 751	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	B 752	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	B 918	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	B 917	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	L 281	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	L 28	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	L 32	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	L 33	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	L 11	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	L 13	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	L 24	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	L 27	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	L 5	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	L 2	0	0	++	0	0	++	0	++	0
"	L 94	0	0	++	0	0	++	0	++	0

B 530	
B 225	
B 460	
B 534	
B 461	
B 60	
B 61	
B 536	
B 226	
B 247	
B 425	
B 429	
B 471	
B 546	
B 225 I	
B 225 IX	
B 225 XVII	
B 546 I	
B 546 IX	
B 546 XVII	
B 467	
B 468	
B 462	
B 463	
B 189	
B 205	
B 193	
B 528	
B 1528	
B 193 I	
B 193 II	
B 198 IX	
B 198 XVII	
B 526	
Moltke	
Blume	
B 524	

¹ Ikke været påvirket af Rivanol; men har gennemgået en musepassage.

hydrater, som de pågældende udgangstreptococcer ikke var i stand til at spalte.

I modsætning hertil skal nedenfor anføres de tilfælde, hvor de Rivanolpåvirkede streptococcer mistede udgangstreptococcens gæringsevne.

Str. 45 kunde spalte *d-Galactose*, hvad een af dens efterkommere ikke kunde; det samme var tilfældet med 4 af Str. Hansen III's Rivanolpåvirkede efterkommere, med een af Str. G's, Str. Lesters og Str. Blumes Rivanolpåvirkede efterkommere.

Overfor *d-Mannit* mistede Str. Nors I's og Str. Nors II's Rivanolpåvirkede efterkommere gæringsevnen, ligeså overfor *d-Sorbit*.

Med hensyn til *Lactose* var forholdet det, at 17 af Str. 45's Rivanolpåvirkede efterkommere mistede evnen til at spalte dette kulhydrat; det samme var tilfældet med een af Str. Hansen III's efterkommere, begge Str. G's efterkommere og begge Str. Nors I's efterkommere.

Overfor *Raffinose* mistede 13 af Str. 45's Rivanolpåvirkede efterkommere gæringsevnen, og 2 af Str. 45's ikke-Rivanolpåvirkede efterkommere forholdt sig på samme måde; ligeså gik det med een af Str. M I's Rivanolpåvirkede efterkommere.

Hvad angår *Amygdalin* kunde 3 af Str. Hansen III's Rivanolpåvirkede efterkommere ikke spalte dette kulhydrat, ej heller var nogen af Str. Nors I og Nors II's efterkommere i stand til dette.

Stivelse kunde ikke spaltes af Str. Blumes Rivanolpåvirkede efterkommere.

Salicin kunde ikke spaltes af een af Str. G's efterkommere.

Alle Rivanolpåvirkede streptococcer kunde spalte *d-Glucose*, *d-Mannose*, *Lævulose*, *Maltose*, *Saccharose* og *Dextrin*.

Som helhed betragtet må man sige, at der findes ingen konstant forandring, der markerer Rivanolets indflydelse; på den anden side må man indrømme, at der fremkommer forandringer ved Rivanolets indflydelse; men disse forandringer er så lidet regelbundne, at de efter min mening kun kan opfattes på den måde, at streptococcernes gæringsenzymmer er i forskellig tilstandsform, således at de under normale forhold er repræsenteret ved visse former; men under indflydelse af Rivanol

kan de dels miste een eller flere af disse former, dels kan latente former komme til udvikling.

Endelig viser de to streptococcer L 5 og L 2, der stammer fra Str. 45, der ikke har været under Rivanolpåvirkning, men som har været udsat for en musepassage, at en streptococ også kan forandre gæringsenzym ved at blive »udsået på en mus«.

Efter de foranførte undersøgelser har det altså ikke været muligt at påvise nogen forandring hos hæmolytiske streptococcer, der kunde tyde på en overgang til pneumococcer, når lige undtages spaltningen af Inulin hos visse af de modificerede streptococcer; men, bortset fra dette er forsøgene en smuk bekræftelse på Morgenroths forsøg; det har vist sig, at hæmolyse-tab som regel fulgtes med virulenssvækkelse; denne kunde dog også indtræde med Rivanolpåvirkede streptococcer, der havde bevaret den hæmolytiske evne, men hos de udgangsstreptococcer, der foruden hæmolysen også frembød et andet, konstant characteristicum, nemlig slimdannelse på blodagar, fulgtes virulenssvækkelsen med forandring i udseendet, idet streptococcen mistede sin slimede konsistens; på den anden side har vi set, at en enkelt modificeret streptococ beholdt sit modificerede udseende, men i løbet af 3 måneder genvandt den udgangsstreptococcens virulens.

Jeg har nu kun tilbage at nævne et forhold vedrørende hæmolysen, som jeg har opsat at omtale samlet til sidst, fordi jeg mente, det bedst lod sig anskueliggøre under et.

Det viste sig nemlig, at en udsæd af Str. B 225, B 425 og B 429 på blodagarplader, som var blevet stående ved stuetemperatur på mit bord i 8 dage, ved eftersyn på dette tidspunkt frembød smalle, grønklare, koncentriske zoner omkring kolonierne. Disse grønklare zoner adskilte sig egentlig kun ved farven og så ved at være noget smallere fra de sædvanlige, hæmolytiske zoner omkring de originale streptococcer. Fænomenet forbavsede mig første gang, jeg så det; thi vel vidste jeg fra *Morgenroths* arbejder, også fra egne forsøg, at de modificerede, grønne streptococcer kunde slå tilbage i den hæmolytiske form; men det omtalte forhold var så åbenbart noget ganske andet, idet kolonierne havde bevaret deres grønne udseende og zonen omkring dem var ikke farveløs, klar, men som nævnt

grønklar; en senere udsæd på blodagar af de samme streptococcer lod jeg derfor med villie stå på bordet i 8 dage, og det samme fænomen gentog sig i løbet af 5—6 dage; da andre blodagarpladekulturer af disse stammer, samt af Str. B 189 og B 193 ved gentagne undersøgelser viste de samme forhold, blev jeg klar over, at det ikke drejede sig om en tilfældighed.

Morgenroth og hans elever havde aldrig iagttaget disse forandringer, men ved at lede blandt streptococclitteraturen fandt jeg i *I. H. Browns* monografi (68) over studier over blodagar som næringssubstrat for streptococcer beskrivelser, der kunde ligne det omtalte fænomen. — De blodagarplader, jeg havde anvendt, var de almindeligt herhjemme benyttede med blodagar i et ca. 0,8—1 cm højt lag i Petriskåle. *Brown* anvendte et blodagarlag på 2 millimeter og havde på den måde kunnet uddifferentiere 4 typer streptococcer; jeg vil gøre opmærksom på, at disse typer ikke må opfattes som typeinddeling i almindelig forstand, idet denne er baseret på serologiske forskelligheder, hvorimod *Brows* typeinddeling af streptococcer kun baseres på forskellig vækst på blodagar i et 2 mm højt lag ved bestemte temperaturforhold. De 4 typer kaldes alpha (α), beta (β), alpha prime (α') og gamma (γ); egentlig stammer denne inddeling fra *Theobald Smith* og *Browns* arbejde i 1915 (63), og i de 4 år, der er gået inden monografiens udgivelse, har han konstant kunnet indordne streptococcer under een af disse former. Hans teknik grunder sig på den iagttagelse, at grønne streptocockolonier på blodagar kan fremvise hæmolytiske zoner, når de efter opholdet i thermostat bliver hensat i kulde eller ved almindelig stuetemperatur (18—20° C.). Disse fænomener lader sig bedst iagttage i blodagarlag på 2 mm, fordi tykkere blodagarlag kan skjule denne secundære hæmolyse.

Type α var efter 48 timers thermostatophold karakteriseret ved runde, grønne kolonier, som ved henstand i kulden i 48 timer var omgivet af en hæmolytisk ring, der lå uden om grønligt farvede, ikke hæmolyserede blodlegemer; ved derpå følgende, skiftevis henstand i thermostat og kulde, kunde han iagttage fremkomsten af grønne, koncentriske ringe under opholdet i thermostat og fremkomsten af hæmolytiske ringe under opholdet i kulde.

Type β præsenterer sig som kolonier, uden om hvilken findes en fuldstændig klar hæmolyse zone, i hvilken der ikke ses blodlegemer; hæmolysen forøges ikke ved henstand i kulde. Denne type svarer til det, vi i almindelighed kalder hæmolytiske streptococcer.

Type γ udmærker sig ved, hverken i dybden eller på overfladen, hverken i thermostat eller i kulde at frembyde nogen hæmolyse eller farvning af det omgivende medium.

Type α' er kun repræsenteret ved 2 stammer; de udmærker sig ved at have hæmolyse som β -typen, men den hæmolytiske zone er ikke så skarpt afgrænset, og man ser ved mikroskopi i den hæmolytiske zone få blodlegemer, flest lige ved kolonien; ven henstand i kulden ses de hæmolytiske zoner at udvide sig diffust (uden dannelse af ringe); herfra tilknytningen til α -typen og betegnelsen α' (alpha prime).

Jeg undersøgte nu alle mine stammer i længere tid på blodagarplader med 2 mm højt blodagarlag. Det viste sig, at alle de originale stammer (undtagen Str. Blume) og alle »Rivanol-påvirkede«, hæmolytiske stammer efter 24 timers ophold viste klare, hæmolytiske zoner uden om kolonierne; i zonerne sås ingen blodlegemer; ved længere henstand i thermostat, iskælder (-4° C.) eller på laboratoriebordet kunde man ikke påvise nogen forandring heri.

Str. Blume viste på denne måde tydelig grønfarvning af blodagaren lige omkring kolonien, gående jævnt over i de røde blodlegemers lag. Hverken ved henstand i kulde, stuetemperatur eller forlænget ophold i thermostat har jeg nogensinde kunnet påvise hæmolyse hos denne streptococ.

Alle de grøntmodificerede streptococcer blev nu undersøgt på samme måde. Efter 24 timers henstand i thermostat viste de tydelig grønfarvning af mediet; den var stærkest inde ved kolonien, men aftog jævnt ud mod det øvrige medium; grønfarvningen havde form af en ring på 1—2 millimeters bredde; lod man nu pladen stå ved stuetemperatur (eller i kulden; jeg kunde ikke finde nogen udtalt forskel på disse to temperaturer), fandt man uden om den grønne ring en klar hæmolytisk zone, som var skarpt afgrænset ud mod periferien, men ind mod kolonien gik den jævnt over i den grønne zone, således at

denne blev opklaret, grønklar; ved mikroskopi så man endnu i denne en del blodlegemer.

Da jeg foretog disse undersøgelser havde alle de omtalte modificerede streptococcer været dannet i nogen tid, undtagen de pag 166 nævnte

Str. B 546 I — IX — XVII

Str. B 193 I — IX — XVII

Str. B 225 I — IX — XVII

Pag. 166 er omtalt, at der daglig blev sået ud på blodagar fra disse streptococcer; der hertil anvendte blodagar var i hele perioden den ovenfor omtalte med 2 mm højt lag, og der viste sig også ved de sidste generationer den omtalte opklaring omkring kolonierne, når de blot havde stået 24 timer ved stuetemperatur. — jeg skal endelig tilføje, at jeg af og til også såede de modificerede stammer ud på almindelige, tykke blodagarplader; her gentog sig atter, at man hos dem alle kunde finde grønklare zoner omkring kolonierne, når man blot lod dem stå i 5—6 dage på bordet ved almindelig stuetemperatur.

Disse sidste undersøgelser viste, at undersøgelsen af kolonierne på tykke blodagarplader efter 24 timers ophold i thermostat ikke havde afsløret de hæmolytiske zoner, der fremkom på de tynde blodagarplader, når de blev behandlet på ovenfor nævnte måde. Hvis de tykke blodagarplader fik lov at stå ved stuetemperatur en 5—6 dage, fremkom der også på disse hæmolyse uden om de grønne kolonier; dette betyder sikkert kun, at først på dette tidspunkt bliver de hæmolytiske fænomener synlige i det tykke blodagarlag.

Alle mine originale streptococstammer viser altså paa blodagar en hæmolyse, der svarer til den af Brown beskrevne β -hæmolysetype, med undtagelse af Str. Blume, der må henregnes til γ -typen. De rivanol-påvirkede, »grønne« stammer derimod har en form for hæmolyse, der er identisk med den type, Brown kalder α -type.

Med disse forhold in mente forekommer det mig, at man bedre forstår den pludselige forandring fra hæmolytisk til »grøn« streptococ og det lige så pludselige tilbageslag, som både *Morgenroth*, hans elever og jeg gentagne gange har konstateret;

den forklaring, jeg mener, man bør lægge til grund for disse fænomener, er den, at Rivanol i mere eller mindre grad griber ind i streptococcernes enzymproduktion. Hvis man erindrer de 2 slimede streptococstammers (Str. 45 og Hansen III) overgang i »tørre« stammer (det vil sige kolonier, der på blodagar viste sig uden slimdannelse), vil man også der finde den naturligste forklaring ved at antage en beskadigelse af denne streptococcs slimenzym; en forandring i streptococcernes enzymer findes også, når man undersøger deres gæringsforhold; ganske vist er disse forandringer ikke udtalt særprægede, men de giver dog et udtryk for, at Rivanolet griber ind i streptococcernes enzymproduktion.

Dannelsen af hæmolyse og de reduktionsprocesser, ved hvilke den grønne farve i blodagar fremkommer, er de fleste enige om skyldes enzymer dannet af streptococcerne; derimod er der megen uenighed om, hvilke processer der egentlig finder sted i blodagarpladen under disse enzymeres indvirkning; de forsøg, hvor det er lykkedes at omdanne hæmolytiske streptococcer (af β -type) til grønne streptococcer (af α -type) under indvirkning af Rivanol, viser, at Rivanol beskadiger den pågældende streptococcs β -hæmolyse-enzym, der optræder i stedet for en karakterforandring af hæmolysen, idet denne antager form af α -type hæmolyse, hvilket viser, at α -hæmolyse-enzymet ikke er beskadiget, og dette enzym synes efter de foreliggende forsøg at være af en mere resistent karakter; kun i een forsøgsrække har jeg fundet udtryk for beskadigelse af dette, nemlig hos de pag. 153 omtalte Str. B 456 og B 457, der stammede fra den slimede Str. 45; de voksede på blodagar uden nogen grønfarvning og viste sig som store, flade, grålige kolonier; efter musepassagen af Str. B 456 i forsøg 136 kom der vækst af store, slimede, hæmolytiske kolonier som Str. 45; efter at str. B 457 i forsøg 137 havde gennemgået en musepassage kom der vækst af grønne kolonier.

Hvis man nu spørger sig selv, hvorledes α -type-hæmolysen fremkommer hos streptococcer med β -type-hæmolyse, så mener jeg, den naturligste forklaring er den, at under normale vækstforhold er β -hæmolyse-enzymet det mest (måske det eneste) aktive, det der stadig produceres i streptococcen, medens betingel-

serne for α -hæmolyse-enzymets dannelse er tilstede i latent form (måske produceres der så lidt, at det ikke kan gøre sig gældende over β -hæmolyse-enzymet); når nu Rivanolet beskadiger og hindrer β -hæmolyse-enzymdannelsen, udløses α -hæmolyse-enzymets bundne kræfter.

Denne forklaring finder — forekommer det mig — også støtte i de resultater, gæringsundersøgelserne har givet, idet man her finder et efter min mening analogt forhold; tager vi f. eks. d-Mannit, finder vi som nævnt, at Str. 45 ikke forgærer dette kulhydrat; men 5 af dens Rivanolpåvirkede efterkommere gør det; at endvidere 2 af dens ikke-Rivanolbehandlede efterkommere, der kun har gennemgået en musepassage, spalter dette kulhydrat, kunde tyde på, at det ikke er stærke påvirkninger, der skal til for at fremkalde denne forandring; på samme måde forholder Str. G, M I, Blume og deres Rivanolpåvirkede efterkommere sig overfor d-Mannit. Overfor d-Sorbit ser vi det samme forhold med Str. Hansen III, G og M I og deres Rivanolpåvirkede efterkommere. Endelig overfor Inulin ser vi det samme med Str. 45, Hansen III, G og Nors I og nogle af deres Rivanolpåvirkede efterkommere; det samme forhold ses også overfor l-Rhamnose. Ved disse gæringsforsøg finder jeg, at det er den naturligste forklaring at antage en latent tilstand for de pågældende enzymer, som først kommer til udfoldelse på grund af Rivanolets indvirkning.

I sammenhæng med dette kommer vi så til virulensspørgsmålet; virulensen er jo dels et udtryk for streptococcernes formeringsevne, dels et udtryk for toxindannelsen og de dannede toxiners styrke.

Formeringen og toxindannelsen, hvad enten denne sidste nu består i en sekretion fra streptococcer eller består i en omdannelse af det omgivende væv (næringssubstratet) til toxin under påvirkning af streptococsekreter, må også antages at bero på enzymlignende processer, der under Rivanolets indvirkning hindres og beskadiges, således at den Rivanolpåvirkede streptococ ikke er i stand til at fremkalde de samme infektionsfænomener (i dette arbejde: plegmone subcutis abdominis muris) som udgangstreptococcen. — At det ikke drejer sig om en fuldkommen destruktion af disse enzymer, viser dels tilbage-

slaget til udgangstreptococcens hæmolyse (og slimede udseende), dels viser det omtalte forsøg med Str. B 225 (forsøg nr. 148 pag. 159), at virulensen efter nogen tids forløb kan genvindes, medens den bevarer sit grønne udseende (altså ikke har genvundet β -type-hæmolyseenzymet).

I de foregående forsøg viste det sig, at Rivanolblod var i stand til hurtigere og mere konstant at fremkalde forandringer fra β -hæmolysetype til α -hæmolysetype end den vandige Rivanolopløsning.

Hvad årsagen til dette forhold er, er lidt vanskeligt bestemt at sige, men da jeg, som anført, anser opfattelsen af Rivanolets indvirkning på streptocockerne som enzymforændrende for berettiget, finder jeg det — overensstemmende med denne opfattelse — naturligt at forklare den indflydelse blodlegemerne udøver på Rivanolets indvirkning på streptocockerne som en katalytisk virkning.

Morgenroth og hans medarbejdere mener, at Rivanol omdanner de hæmolytiske streptococcer til streptococcus viridans. Mine undersøgelser har vist, at β -hæmolyse streptococcer under Rivanolets påvirkning mister deres β -hæmolyse-enzym og i stedet for fremkommer med α -hæmolyse-enzym, saa at de optræder som α -hæmolysestreptococcer. *Browns* omtalte undersøgelse tyder på, at streptococcus mitior viridans er identisk med α -hæmolysestreptocockerne; *Browns* opfattelse, synes jeg, støttes af *Morgenroths* og af mine forsøg; hvis streptococcus viridans og str. hæmolyticus var 2 helt forskellige streptococcer, vilde det være lidt gådefuldt, at en hæmolytisk streptococ pludselig kunde antage en helt anden slægts karakter i længere eller kortere tid (her tænkes på tilbageslagene); hvis derimod, hvad jeg mener, mine forsøg har bevist, Rivanolets indflydelse på de hæmolytiske streptococcer består i en forandring af enzymproduktionen, så er forholdet mere forklarligt, idet man så kun har at gøre med een streptococslægt, der på grund af visse, ukendte årsager gennem lange tider optræder med een art hæmolyse, som under indvirkning af visse kemiske forbindelser (men også spontant, jævnfør den refererede iagttagelse af *Morgenroth* i indledningen) kan mistes for derefter at blive repræsenteret af en anden art hæmolyse. Spontant efter kortere eller længere

Tabel III.

Skematisk opstilling af Rivanolpåvirkede streptococers forandring med hensyn til virulens, hæmolyse, slimdannelse og gæringsevne i forhold til udgangsstreptococerne.

Udgangs- streptococ	Rivanol- påvirket streptococ	Se pag.	Viru- lens- svæk- kelse	Hæmo- lyse- foran- dring	Tab af slimet udseende	Forandring i gæringsevnen ytrende sig ved:	
						Tab af spaltende evne overfor:	Erhvervelse af spal- tende evne overfor:
45	45 VII 10	82	nej	nej	nej	Lactose Raffinose	—
45	B 751	97	nej	nej	ja	Lactose Raffinose	—
45	B 752	97	ja	nej	ja	Lactose	—
45	B 991	99	nej	nej	delvis	Lactose Raffinose	—
45	B 992	100	nej	nej	delvis	Lactose Raffinose	d-Mannit
45	B 917	102	ja	nej	ja	Lactose	—
45	B 918	103	ja	nej	nej	Lactose Raffinose	l-Rhamnose
45	B 691	106	ja	ja	ja	Lactose Raffinose	—
45	B 692	106	ja	nej	ja	Lactose Raffinose	—
45	B 457	153	ja	ja	ja	d-Galactose	Inulin

Hansen III	B 225	135	ja ¹⁾	ja	ja	nej	d-Sorbit Inulin nej Inulin (pag. 138) d-Sorbit Inulin (pag. 138) Inulin (pag. 138) l-Rhamnose d-Sorbit Raffinose Inulin d-Sorbit d-Sorbit — d-Sorbit d-Mannit d-Sorbit Inulin Raffinose
Hansen III	B 226	135	ja	nej	ja	nej	
Hansen III	B 247	135	ja	ja	ja	Amygdalin	
Hansen III	B 425	135	ja	ja	ja	nej	
Hansen III	B 429	135	ja	ja	ja	nej	
Hansen III	B 471	156	ja	ja	ja	Amygdalin	
Hansen III	B 460	159	ja	ja	ja	d-Galactose	
Hansen III	B 461	159	nej	delvis	ja	Amygdalin	
Hansen III	B 60	159	nej	nej	ja	Lactose	
Hansen III	B 61	159	ja	ja	ja	d-Galactose	
G.	B 467	155	ja	ja	—	d-Galactose Lactose Salicin	
G.	B 463	155	ja	ja	—	Lactose	
M I	B 462	158	nej	ja	—	l-Rhamnose d-Mannit Amygdalin	
M I	B 463	158	nej	ja	—	Raffinose	d-Sorbit Amygdalin

¹⁾ Se dog også forsøg 148.

tids forløb kan beskadigelsen af den første art hæmolyseenzym hæves, hvorefter streptococcen atter antager sin oprindelige skikkelse.

Spørger man nu om betydningen af de fænomener, vi har set optræde hos de streptococcer, der har været udsat for paavirkning af Rivanol indenfor de væksthæmmende, men ikke dræbende concentrationer, saa mener jeg, at fænomenerne maa opfattes som en reaktion fra de pågældende streptococcers side mod Rivanolets indvirkning.

De konstaterede forandringer: ændring af hæmolysetypen, virulenssvækkelse, tab af slimproducerende evne, ændring i for-gæringsevnen, forhøjet resistens mod Rivanol, er indtraadt indenfor 24 timer. Netop dette, at forandringerne optræder i løbet af 24 timer, hvilket er et meget kort tidsrum, bevirker, at de efter min mening maa opfattes som en chemoflexion fra de paagældende streptococcers side; thi — i modsætning til »tilvænning« (»Artzneifestigkeit«), der indtræder efter længere tids forløb under ophold i stedse stigende concentrationer — har vi set, at de forandringer, der her er tale om, fremkommer under et kortvarigt ophold i visse, lave concentrationer, hvilket er en fuldstændig modsætning til forholdene ved »tilvænning«.

Endvidere maa det fremhæves, at den til de iagttagne forandringer knyttede resistens mod Rivanol ikke overskrider en vis (ganske vist ret høj) concentration; over denne grænse kan streptococcerne ikke leve.

Alt dette viser, at de iagttagne forandringer maa tydes som streptococcernes chemoflexion overfor Rivanol, og ikke kan opfattes som »tilvænning«.

RÉSUMÉ

I det foreliggende arbejde er der i en oversigt givet en fremsstilling af *Morgenroths* og hans medarbejderes arbejder på den kirurgiske chemotherapis område, samt de iagttagelser over streptococcernes forandringer, der blev gjort herunder. Endvidere er anført den fra fransk og hollandsk side fremkomne kritik.

Gennem de først anførte forsøg i dette arbejde er Rivanolets bakteriedræbende evne in vitro og in vivo godtgjort. Endvidere er der foretaget uddybende undersøgelser in vivo, hvor jeg har vist, at Rivanolets virkning er afhængig af et vist forhold mellem koncentration og opløsningsmængde. Kortvarige forsøg in vivo viser lignende forhold som de klassiske 24 timers forsøg, idet man også her ser afhængigheden af koncentration og opløsningsmængde, når man ved disse kortvarige forsøg istedet for phlegmone-dannelse lægger antallet af kolonier på blodagarplader til grund. Paa grundlag af disse undersøgelser har jeg fremsat den opfattelse, at Rivanolets virkning ikke beror på indirekte momenter, men skyldes et direkte drab af streptococcerne.

Laskownicki har på basis af sine forsøg angivet, at Rivanol in vivo ikke er i stand til at redde de Rivanol-behandlede mus; jeg har efterprøvet hans forsøg; i modsætning til hans forsøg viser mine, at behandling med Rivanol er i stand til at redde mus med experimentelle streptococphlegmoner; jeg har endvidere vist, at taget i gennemsnit er levetiden for de Rivanol-behandlede mus endda betydeligt forlænget ved sammenligning med kontrol-musene.

Morgenroths og hans medarbejderes undersøgelser over Rivanolets indflydelse på de hæmolytiske streptococcer er dels efterprøvet dels udvidet.

Hos slimede, hæmolytiske streptococstammer er der under Rivanolets indflydelse konstateret tab af slimdannende evne uden hæmolysetab; samtidig hermed er set virulenssvækkelse og forøget resistens mod Rivanol. Spontane tilbageslag i slimet form er påvist. I et enkelt tilfælde er påvist tilbageslag i slimet form med generhvervet følsomhed mod Rivanol, men med bevarelse af den ikke-slimede forms virulenssvækkelse; det er påpeget, at denne tilstandsændring er analog med forholdet mellem hæmolytiske og »grønne« streptococcer.

Morgenroths påvisning af de hæmolytiske streptococcers overgang til »grønne« streptococcer, samt hæmolysetabets betydning som indikator for en samtidig virulensophævelse (henholdsvis virulenssvækkelse) og forøget resistens mod Rivanol er i det hele bekræftet ved undersøgelser i dette arbejde. Anvendelse af *I. H. Browns* tynde blodagarplader har ført til det resultat, at forandringen består i en overgang fra streptococcus hæmolyticus (beta type) til streptococcus hæmolyticus (alpha type).

Forsøg har vist, at virulenssvækkelse og hæmolyseforandring ikke konstant følges ad, idet der dels er set eksempler på virulenssvækkelse med β -hæmolysetype (men virulenssvækkelsen var her ledsaget af forandringer i streptococcens slimdannelse), dels er der set eksempel på, at en under Rivanol-påvirkning fremkommen α -hæmolysetype streptococ straks havde virulensophævelse, men senere genvandt udgangsstreptococcens virulens uden tilsvarende overgang i β -hæmolysetype.

Der er foretaget undersøgelser over streptococcernes morfologi; jeg har ikke kunnet påvise nogen forskel på streptococcer af β -hæmolysetype og α -hæmolysetype, ligesom der heller ikke var nogen forskel at se på streptococcer med slimdannelse og uden slimdannelse.

Undersøgelser over de humane, pyogene, hæmolytiske streptococers gæringsevne er foretaget. Disse undersøgelser falder i alt væsentligt sammen med *Mejlbo*, *Adsensens* og *Siggaard Andersens* resultater hos henholdsvis bovine streptococcer og scarlatina streptococcer; dog har jeg ikke fundet evne til at spalte Inulin hos nogen af mine streptococcer.

Sammenlignende undersøgelser over Rivanol-påvirkede streptococcers gæringsevne er udført og har vist, at sammen med viru-

lenssvækkelse, hæmolysetypeforandring og tab af slimdannende enzym sker der hos nogle af de Rivanol-påvirkede streptococcer forandringer i gæringsevnen. Disse forandringer er ikke regelbundne, idet nogle af de heromtalte streptococcer mister evnen til at forgære visse af de sukkerarter, som udgangsstreptococcen var i stand til at spalte; andre får evne til at spalte sukkerarter, som udgangsstreptococcen ikke kunde spalte (heriblandt Inulin) (om enkeltheder henvises til teksten og skema 1, 2 og 3).

Der fremsættes den opfattelse, at de forandringer, som fremkaldes hos streptococcer af Rivanol i ikke-dræbende koncentrationer, skyldes Rivanolets indgriben i streptococcernes enzymproduktion.

Endvidere fremsættes på grundlag af *Morgenroths* og hans medarbejders samt *I. H. Browns* og egne undersøgelser den anskuelse, at de gængse betegnelser str. hæmolyticus og str. viridans for skarpt angiver forskellige slægter; det hævdes tværtimod, at de omtalte undersøgelser tyder på en eenhed blandt streptococcerne, således at str. hæmolyticus og str. viridans er forskellige fremtoningsformer af een og samme streptococ.

Der er gjort undersøgelser, hvis formål var at se, om visse Rivanol-påvirkede streptococcer antog een eller flere pneumococcegenskaber; der er ikke påvist erhvervelse af galdeopløselighed, forøget virulens ved intraperitoneal infektion eller agglutination med pneumococtypesera; derimod er der som nævnt vist, at nogle Rivanol-påvirkede streptococcer har fået evne til at spalte Inulin.

Tilvænning mod Rivanol hos streptococcer har jeg ikke kunnet påvise; derimod fandtes der resistensforøgelse hos de streptococcer, der desuden viste forandringer i een eller flere af deres livsytringer (forandring i slimdannelse — forandring i hæmolysetype — forandring i virulensforhold — forandring i spalteevne overfor visse sukkerarter).

De fleste af de iagttagne forandringer er iagttagne indenfor 24 timer, og dette, i forbindelse med at resistensforøgelsen har vist sig kun at kunne nå en vis koncentration, som ganske vist er betydeligt højere end den, udgangsstreptococcen dræbes ved, men på den anden side ikke overskrider en vis grænse, tyder på, at de iagttagne forandringer må indordnes under begrebet chemoflexion og som følge deraf opfattes som udtryk for en aktiv reak-

tion fra de hæmolytiske streptococcers side mod Rivanolets indvirkning.

Fremtidige undersøgelser må rettes mod fremstillingen af chemotherapeutica, der er i stand til at overvinde selv den stærkeste chemoflexionsreaktion fra de hæmolytiske streptococcer.

LITERATURFORTEGNELSE

1. *J. Morgenroth*: Berliner klin. Wochenschrift. 1917. 54. 55.
2. *J. Morgenroth & R. Schnitzer*: Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankheiten. 1924. 103. 441.
3. *F. Levy*: Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1925. 43. 196. 243.
4. *R. Schnitzer*: Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankheiten. 1923. 100. 59.
5. *J. Morgenroth & Tugendreich*: Berliner klin. Wochenschrift. 1916. 53. 794.
6. *J. Morgenroth & R. Bieling*: Berliner klin. Wochenschrift. 1917. 54. 723.
7. *R. Bieling*: Berliner klin. Wochenschrift. 1917. 54. 1213.
8. *J. Morgenroth & Tugendreich*: Biochemische Zeitschrift. 1917. 79. 254.
9. *R. Bieling*: Biochemische Zeitschrift. 1918. 85. 188.
10. *J. Morgenroth & E. Bumke*: Deutsche med. Wochenschrift. 1918. 44. 729.
11. *J. Morgenroth & F. Rosenthal*: Zeitschrift f. Hyg. und Infektionskrankheiten. 1911. 68. 418 & 507.
12. *A. E. Wright*: The Lancet. 1912. p. 1637 & 1701.
13. *Mannaberg*: Deutsche Archiv f. klin. Medizin. 1897. 59. 185.
14. *Benda*: Chemische Berichte. 1912.. 45. 1787.
15. *Browning & Gilmour*: Journ. of Bacteriol. and Pathology. 1913. 18. 144.
16. *Browning, Gulbransen, Kennaway & Thomson*: The British medical journal. 1917. pag. 73.
17. *Shiga*: Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1913. 18. 65.
18. *Neufeld & Schiemann*: Deutsche med. Wochenschrift. 1919. 45. 844.
19. *Neufeld, Schiemann & Baumgarten*: Deutsche med. Wochenschrift. 1920. 46. 1013.
20. *J. Morgenroth, R. Schnitzer & E. Rosenberg*: Deutsche med. Wochenschrift. 1921. 47. 1317.
21. *J. Morgenroth & R. Schnitzer*: Deutsche med. Wochenschrift. 1923. 49. 745.
22. *K. Philipsen*: Ugeskrift for Læger. 1924. pag. 766.
23. *O. Ramlau-Hansen*: Dansk kirurgisk Selskabs Forhandling. 1924—1925. p. 25. (I Hospitalstidende. 1925. 68. nr. 16 & 44).
24. *J. Morgenroth*: Deutsche med. Wochenschrift. 1919. 45. 505.
25. *J. Morgenroth*: Deutsche med. Wochenschrift. 1918. 44. 961 & 988.
26. *J. Morgenroth, R. Schnitzer & E. Berger*: Klinische Wochenschrift 1923. 2. 1633.
27. *J. Morgenroth & R. Schnitzer*: Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankheiten. 1922. 97. 77.
28. *J. Morgenroth & R. Schnitzer*: Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankheiten. 1923. 99. 221.
29. *R. Schnitzer & S. Amster*: Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankheiten. 1924. 102. 287.
30. *S. Amster & W. Rother*: Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankheiten. 1924. 102. 372.

31. *R. Schnitzer & F. Munter*: Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankheiten. 1921. 93. 96.
 32. — Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankheiten. 1921. 94. 107.
 33. — Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankheiten. 1923. 99. 366.
 34. *R. Freund & E. Berger*: Deutsche med. Wochenschrift. 1924. 50. 625.
 35. *J. Morgenroth, R. Schnitzer & E. Berger*: Zeitschr. f. Immun.-forschung. Orig. 1925. 43. 169.
 36. *Kruse & Pansini*: Zeitschrift f. Hyg. und Infektionskrankheiten. 1892. 11. 279.
 37. *Rochs*: Virchows Archiv. 1915. 220. 327.
 38. *Koch*: Virchows Archiv. 1920. 227. 39.
 39. *Buerger & Ryttenberg*: Journ. of infectious diseases. 1907. 4. 609.
 40. *Neufeld*: Centralblatt f. Bakteriologie. I. Abt. 1924. 93. 41.
 41. *Killian*: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten. 1924. 102. 262.
 42. a) *E. Rosenow*: Journ of infectious diseases. 1914. 14. 61.
b) — Centralbl. f. Bakt. Orig. 1914. 73. 284.
 43. *E. Berger & Th. Jacob*: Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Orig. 1925. 43. 235.
 44. *Laskownicki*: Comptes rend. de la Soc. de Biologie. 1924. XCI. 631.
 45. *Doskocil*: Comptes rend. de la Soc. de Biologie. 1924. XCII. 74.
 46. *E. Laqueur, Sluyters & Wolf*: Zeitschr. f. d. gesamte exp. Medizin. 1924. 42. 247.
 47. *J. Ørskov*: Journ. of Bact. 1922. 7. 537.
 48. *R. Freund*: Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1925. 43. 253.
 49. *J. Morgenroth & R. Freund*: Klinische Wochenschrift. 1924. 3. 53.
 50. *Kleine & Fischer*: Deutsche tierärztliche Wochenschrift. 1923. No. 47.
 51. *Du Thoit*: The Zululand Times. 1925. 29. Januar.
 52. *Theiler*: South Africa. 1925. Nr. 1887. 333.
 53. *Mejlbo*: Den kgl. Veterinær- & Landbohøjskoles Aarsskrift 1924. p. 260.
 54. *Gordon*: The Lancet. 1905. II. 1400.
 55. *M. Siggaard Andersen*: Disputats. København. 1926. p. 57.
 56. *F. N. Jones*: The journ. of experimental medicine. 1918. XXVII. 149.
1918. XXVIII. 253.
 57. *Adersen*: Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. 1915. 76. 111.
 58. *Hiss*: Journ. of experimental Medicine. 1905. VI. 317.
 59. *Andrewes & Horder*: The Lancet. 1906. II. p. 708, 775 & 852.
 60. *G. F. Ruediger*: Journ. of infectious diseases. 1906. III. 663 & 755.
 61. *Davis*: Journ. of Americ. med. Ass. 1912. LVIII. 1283 & 1852.
 62. *North & Avery*: Journ. of infectious diseases. 1914. XIV. 124.
 63. *Smith & Brown*: Journ. of med. research. 1915. XXXI. 455.
 64. *Hartzel & Henrici*: Journ. of American med. association. 1915. LXIV. 1055.
 65. *Smillie*: Journ. of infectious diseases. 1917. XX. 45.
 66. *Maas*: Centralbl. f. Bakteriologie. Ref. Beiheft. 1913. 57. 258.
 67. *S. V. Bagger*: Disputats. København. 1925. p. 84.
 68. *J. H. Brown*: The use of blood agar for the study of streptococci. Monograph of the Rockefeller Institute for Medical Research. 1919. no. 9.
 69. *R. D. Herrold*: Journ. of infectious diseases. 1923. XXX. 80.
-

